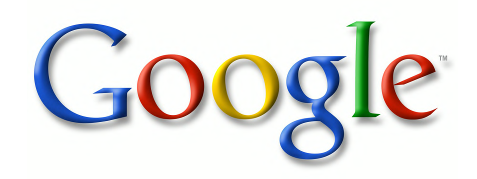
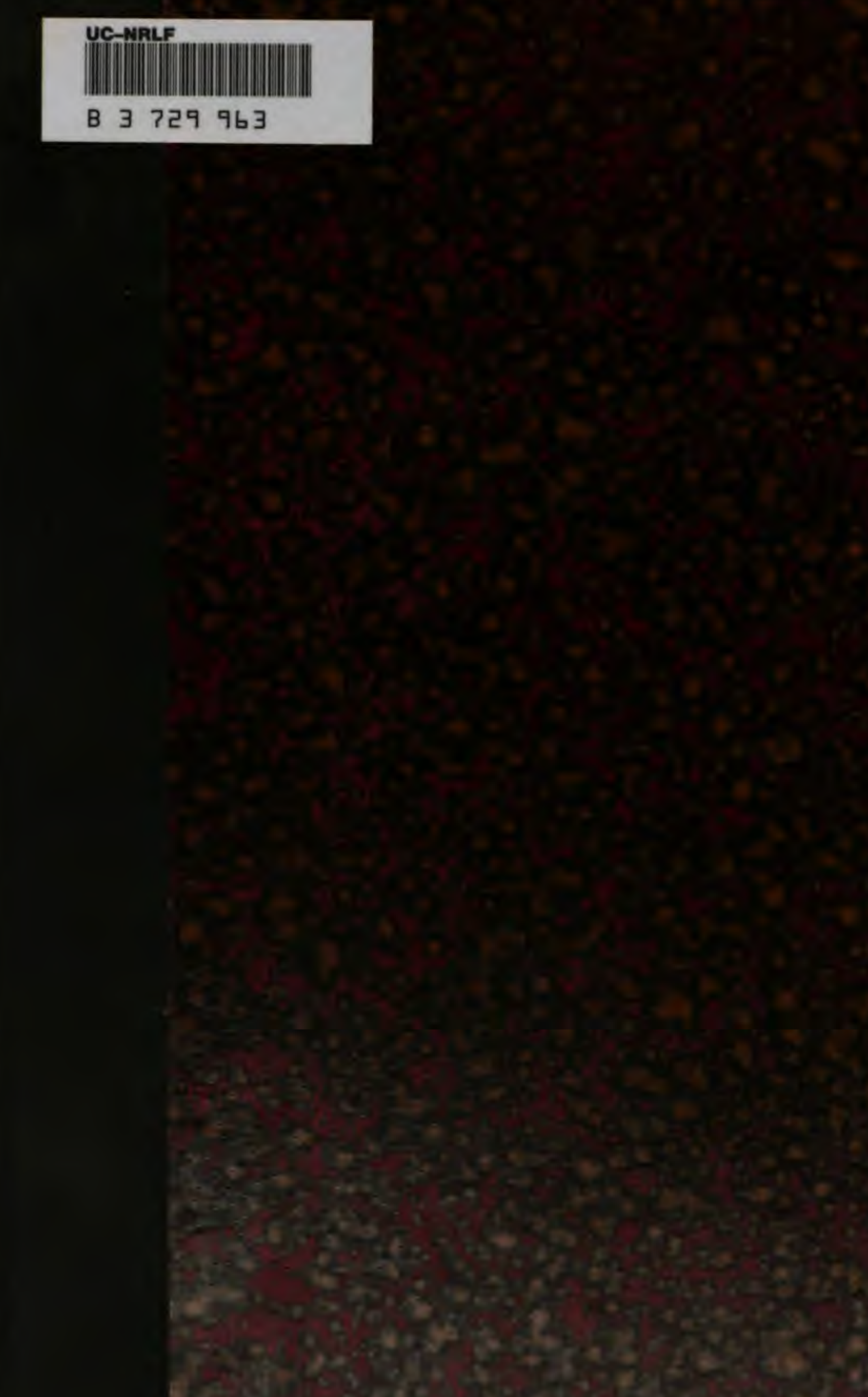
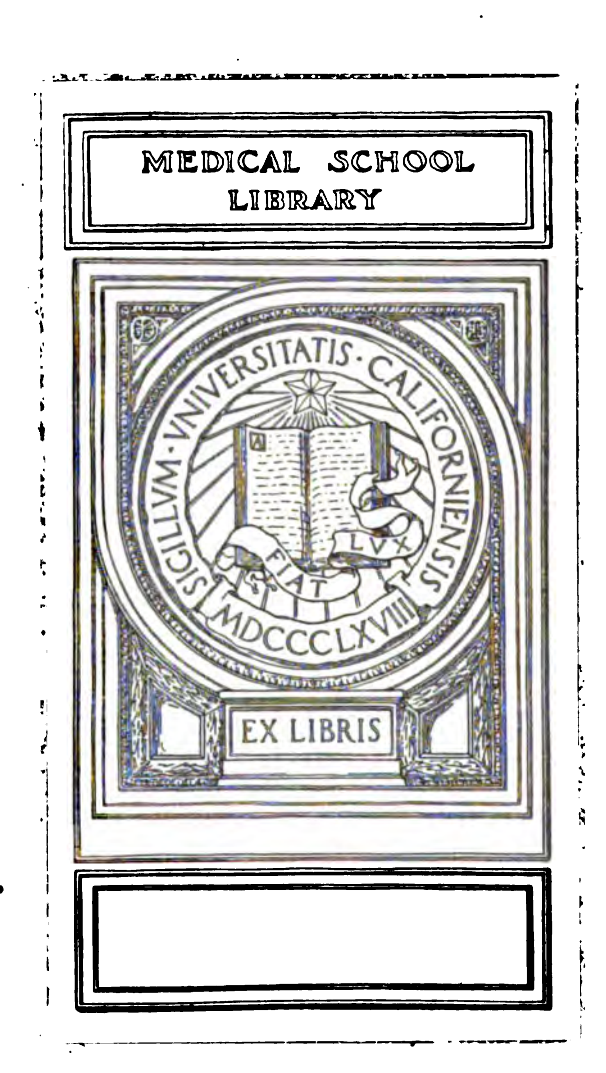

Google


UC-NRLF
B 3 729 963

c


MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE

Secrétaire de la rédaction : R. WURTZ

1re SÉRIE. — TOME NEUVIÈME. — 1897

Contenant 11 planches en noir et en couleurs
et 56 figures dans le texte.

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1897

STRAUS

La mort du professeur Straus survenue le 7 décembre frappe douloureusement la science française. Les collaborateurs de Straus, dans la fondation et la direction de ces *Archives*, sentent mieux que personne le vide que laissera la disparition de ce savant qui avait assumé avec Joffroy d'abord, puis Wurtz, la part la plus lourde de cette publication. Contemporains et amis de Straus, nous connaissions sa vie depuis trente ans, nous connaissions aussi la noblesse de son caractère et la délicatesse de son cœur. S'il a bien rempli sa tâche et si sa mort est digne de regrets, une courte revue de sa carrière et de ses travaux le prouvera surabondamment.

Alsacien d'origine, Straus, à 24 ans, était docteur de la Faculté de Strasbourg et il concourait à une place d'agrégé en chirurgie et accouchements. Il eût suivi cette voie, sans doute, si la guerre franco-allemande de 1870 ne l'avait conduit à opter pour la France et à venir, à Paris, recommencer, dans un milieu nouveau, une carrière nouvelle. Très Français, très patriote, Straus avait cruellement souffert de la perte de l'Alsace-Lorraine, qu'il avait quittée cependant sans hésitation. A Paris, où la protection de ses maîtres, de Hirtz surtout, l'avait suivi, il trouva le meilleur accueil, et Liouville, alors chef du laboratoire de Béhier à l'Hôtel-Dieu, lui fit une place de choix auprès de son maître, dont Straus devint le chef de clinique au concours

de 1873. Déjà, à ce concours, notre confrère donna la mesure de sa valeur, puisque, assez mal préparé aux épreuves, il gagna sa place, grâce à la solidité de ses connaissances médicales. Rapidement, la carrière du jeune chef de clinique se poursuivit avec éclat, car il était nommé médecin des hôpitaux au concours de 1876, à 31 ans, et agrégé, le premier de sa promotion, en 1878, à 33 ans. Pendant cette heureuse période toute remplie de travail et de succès, Straus sut conquérir l'affection de ses camarades, ses rivaux, souvent moins heureux que lui, par l'aménité, la douceur de son caractère, par son extrême modestie, par le respect qu'inspirait sa science déjà solide et profonde. Il sut aussi se ménager d'illustres amitiés, et Cl. Bernard, dans les dernières années de sa vie, s'était attaché à Straus qui le tenait au courant de la littérature allemande dans le domaine de la physiologie.

Plus tard, après la mort de Cl. Bernard et de Béhier, Straus, qui voyait l'horizon s'illuminer des clartés de la science pastorienne, demanda et obtint, le premier parmi les médecins, la faveur de travailler au laboratoire de Pasteur, et là, avec l'amitié de M. Roux et de M. Chamberland, il fit son apprentissage des choses de la microbiologie. La voie, dont il ne devait plus sortir, dans laquelle il allait marcher jusqu'à la mort, était enfin trouvée. Il convient cependant d'ajouter que Charcot, quoique Straus n'ait pas été son élève, fut aussi un de ses éducateurs, et Charcot l'appela près de lui, lorsque, à la scission des *Archives de physiologie et d'anatomie pathologique*, fut fondée cette revue. Nos lecteurs nous permettront d'évoquer comme un titre glorieux la direction, trop courte, hélas! du fondateur de l'école de la Salpêtrière.

Telles ont été les sources où Straus a puisé si largement, où il s'est abreuvé, où il a pris ce goût de la médecine précise et scientifique, de la clinique éclairée, contrôlée par le Laboratoire. Ainsi, pendant cette courte période de 25 ans : 1870-1885, Straus eut le bonheur d'être l'élève et l'ami des chefs de la médecine et de la science française : Béhier, Cl. Bernard, Charcot, Pasteur. Et l'évocation seule de ces noms rappelle l'évolution radicale que les hommes de notre

génération ont dû faire pour suivre le mouvement tournant si rapide de la médecine d'abord clinique, puis physiologique, anatomique et enfin pathogénique. Le mérite de Straus est d'avoir pris et suivi ce mouvement sans retard, et même d'avoir pris la tête un moment, au point d'être choisi par Pasteur pour diriger la mission scientifique chargée d'étudier le choléra d'Égypte en 1883.

En 1888, Straus, qui avait déjà publié des œuvres remarquables, fut appelé par la Faculté à remplacer Vulpian dans la chaire de pathologie expérimentale et comparée; il orienta ses travaux et son enseignement vers la microbiologie, et personne n'a rempli sa double fonction de professeur et de directeur de laboratoire avec plus de science et de dévouement. Membre de l'Académie de médecine depuis 1893, Straus a succombé en pleine ardeur de travail, se sentant menacé, frappé depuis trois ou quatre ans, mais faisant face, bravement, à la mort.

Voici sa carrière; voici maintenant ses travaux :

Dans le domaine de la pathologie générale, Straus a donné des études : sur la dégénérescence graisseuse des muscles, sur l'inflammation, sur la suppuration. Ce dernier travail le conduisit à des conclusions un peu trop absolues, mais le força à perfectionner sa technique et provoqua un grand nombre de recherches qui aboutirent, en somme, à la solution de ce problème, si intéressant, de la suppuration avec ou sans microbes. De même, les expériences sur le bubon secondaire au chancre mou rectifièrent la doctrine régnante qui attribuait la virulence, 50 à 70 fois p. 100 au pus du bubon. Straus fit voir que cette virulence *primitive* est rare et doit être réduite à 5 ou 8 fois p. 100, qu'au contraire, la virulence *secondaire* à l'ouverture du bubon est la règle.

La pathologie du rein et du foie l'avaient attiré et, en collaboration avec Germont, ou seul, il fit beaucoup de recherches pour élucider la cause des lésions de ces organes : cirrhose alcoolique par ingestion, altération du rein après la ligature des uretères, etc. Puis l'appareil respiratoire et le système nerveux, surtout, provoquèrent ses efforts; il publia notamment un travail sur les « ecchymoses tabétiques » et

une étude fort originale sur les « sueurs locales » et l'action antagoniste de la pilocarpine et de l'atropine.

Çà et là, Straus écrivait, avec son impeccable pureté de style, de nombreux articles de dictionnaire, et des notices sur Duchenne (de Boulogne), Chauffard, et des revues fort remarquées, sur la stérilisation par la chaleur, sur la génération spontanée, etc.

Puis il perfectionnait sur quelques points la technique de laboratoire en inventant avec Wurtz un appareil destiné à l'analyse bactériologique de l'air, avec Colin la seringue stérilisable, avec Gamaléia une méthode de culture des bacilles tuberculeux dans le bouillon. Nous passerons sous silence nombre de travaux originaux sur divers sujets de bactériologie tels que la vie des microbes pathogènes dans l'eau, l'action du suc gastrique sur les mêmes microbes, etc., quelques-uns en collaboration avec ses élèves, Wurtz surtout, qu'il distinguait entre tous, pour arriver aux sujets de prédilection de ses efforts et de ses veilles : le choléra, la vaccine, la morve, le charbon et la tuberculose.

On connaît les résultats de la mission d'Égypte, la mort foudroyante de Thuillier et le bon exemple de vaillance calme et laborieuse donné par ses compagnons à la population d'Alexandrie et à l'Europe scientifique qui avait les yeux fixés sur la double mission française et allemande. Koch, mieux outillé et plus préparé à cette date (1883) que nos compatriotes, put aller jusqu'au Gange y confirmer sa découverte du bacille virgule dans l'intestin des cholériques, Straus, Nocard et Roux, et plus tard, à Toulon, Straus et Roux donnèrent un exposé de leurs recherches où les lésions du foie, du rein, du sang, de l'intestin des cholériques sont admirablement étudiées, et qui, à propos du bacille virgule, concluaient que « pour produire des effets aussi rapides, aussi intenses, ce bacille devait sécréter un ferment soluble, une ptomaïne extrêmement énergique qui, absorbée, provoquait les symptômes du choléra ». Cette hypothèse a, depuis, été largement vérifiée.

Après quelques tentatives inutiles pour découvrir le microbe de la vaccine, Straus avouait que l'agent du cowpox

restait à découvrir, mais il démontrait que la tuberculose ne se transmet point par la sérosité de la pûstule du vaccin prise chez un tuberculeux, que la vaccination sous la cornée confère l'immunité vaccinale, que l'injection intra-veineuse de faibles quantités de lymphe vaccinale la confère également, mais qu'il faut une grande quantité du sang d'un veau en éruption de cowpox, 4, 5 à 6 kilog., pour vacciner un autre veau par transfusion. Avec 4 à 500 gr. et même 1.000 gr., comme dans les expériences de Chauveau. on échoue le plus souvent, d'où cette conclusion que, si le microbe du cowpox passe dans le sang, ce qui est certain, cependant il y est fort rare, à l'état d'unités dispersées. Au contraire, la presque totalité du sang d'un veau en état d'immunité, mais non en puissance de la maladie, infusé à un autre veau ne le vaccine pas. De même, la lymphe vaccinale *filtrée* reste stérile. Tous ces résultats expérimentaux, obtenus en collaboration avec MM. Chambon et Ménard, coûtèrent à notre ami au moins deux ans de travail, deux ans d'expérimentation soigneuse et méthodiquement conduite.

La morve fournit à Straus l'occasion d'une jolie découverte sur le diagnostic précoce de cette maladie qu'il démontra être possible *deux jours* après l'injection intra-péritonéale sur un cobaye *mâle*, non seulement d'une culture pure de morve, mais aussi du produit de la suppuration morveuse. Le testicule du cobaye gonfle rapidement après cette injection et devient le signe révélateur de la présence du bacille de la morve. Plus importante encore est la conclusion des expériences sur l'inoculation de la morve dans le sang du chien. Cet animal, de faible réceptivité morveuse, s'il reçoit dans la veine une *dose faible* de culture est malade, mais ne meurt pas (ce qui arrive infailliblement avec une forte dose) et, en même temps, il est vacciné. Ce résultat est fort remarquable en lui-même, et par la date (1889) à laquelle il a été obtenu.

Tout le monde connaît le premier travail de Straus en collaboration avec M. Chamberland, sur le passage, de la mère au fœtus, du bacillus anthracis. Le placenta regardé par Davaine, Brauell, Chauveau, Bollinger, Arloing, Cornevin et Thomas, etc., comme une barrière infranchissable à la bacté-

ridie charbonneuse fut démontré, grâce à une technique plus parfaite, à la substitution des cultures au microscope, être une barrière franchissable dans la majorité des cas. De ce fait découlent des conséquences importantes relatives au confert du contage et de l'immunité de la mère au fœtus, et, d'une manière plus générale, relatives au mécanisme de l'immunité. Mais à côté de cette immunité conférée par le bacille lui-même passant dans l'organisme fœtal, l'immunité *chimique* conférée par les produits solubles, par les toxines sécrétées et filtrant seules à travers le placenta existe, également. M. Chauveau, qui le premier l'affirma quand il croyait à la loi de Brauell-Davaine, se trouve ainsi avoir tiré d'un fait inexact une déduction exacte et capitale.

Après plusieurs autres recherches sur le même sujet, le charbon, Straus écrivit une monographie de tous points remarquable, où toutes ses qualités de savant et d'écrivain sont condensées. Par l'étude approfondie de la maladie virulente type, Straus préparait ses armes pour la conquête de vérités nouvelles.

C'est à la tuberculose que Straus avait consacré les dernières années de sa vie. La découverte par Koch, en 1870, de la tuberculine et de ses effets, jugés d'abord si merveilleux, le jeta violemment, si on peut dire, dans l'étude du bacille tuberculeux. Découvrir l'immunité tuberculeuse ou le traitement efficace était son idée fixe, idée qui hante tant d'esprits et provoque tant d'efforts, jusque-là stériles. Ce que Straus a multiplié d'expériences mille fois variées, dans cette direction, ne saurait se dire. Il faut l'avoir connu et vu de près pour savoir quel labeur tenace et jamais lassé il a donné là. Il y mettait, on peut l'affirmer à son honneur, une foi de savant et de patriote, et certes s'il eût fait la grande découverte il eût été très heureux de l'avoir faite, mais aussi et surtout peut-être de l'avoir ravie à nos rivaux. Noble sentiment ! qui de part et d'autre élève et grandit ceux qui l'éprouvent. Ce ne sont point là des âmes vulgaires ; et Straus avait toujours eu cette pensée, confirmée et renforcée au contact de Pasteur, de servir à la fois la Science et la Patrie.

Il est mort avant l'accomplissement de ses espoirs, mais

il a, pour sa part, contribué à élucider quelques-uns des problèmes aujourd'hui posés. Avec Gamaleia, il reprit l'étude comparée des tuberculoses humaine et aviaire. Déjà, avec Wurtz, il avait constaté la résistance des poules à l'ingestion de quantités considérables de crachats tuberculeux, et il connaissait les recherches de Martin, Rivolta, Maffucci qui tendaient à la non-identité des deux tuberculoses. Straus et Gamaleia reprirent la question et l'étudièrent sous toutes ses faces : cultures comparées ; inoculations, sous tous leurs modes, aux cobayes, lapins, chiens, etc., et, en groupant ainsi les caractères dissemblables des deux tuberculoses, arrivèrent à cette conséquence qu'elles formaient deux espèces distinctes. Tel n'était pas l'avis d'observateurs compétents, Nocard, Arloing, Courmont, Cadiot, Gilbert, Roger, etc., qui, à l'inverse de Straus envisageant surtout les similitudes nombreuses des deux bacilles, acceptaient l'idée d'une race distincte par adaptation aux oiseaux, mais croyaient à un bacille tuberculeux unique. Espèces ou Races? Querelle de mots en somme et qui ne vaut pas qu'on se passionne pour ou contre. Ce qui compte ce sont les expériences bien faites. Straus et Gamaleia en ont accumulé sur ce point un très grand nombre. Chemin faisant, ils rencontrèrent les effets si curieux sur les tissus vivants du bacille mort que Prudden et Hodenpyl avaient déjà signalés, et aussi Koch et Maffucci, et en conclurent, justement, à la présence dans le corps même du bacille des substances toxiques, source de sa nocuité. Tout récemment enfin, Straus communiquait à l'Académie de médecine ses recherches sur la présence fréquente dans le mucus nasal de bacilles tuberculeux virulents, chez des personnes fréquentant l'hôpital : étudiants, infirmiers... Nouvelle preuve, et sans réplique, du danger de la contagion. Son dernier travail porte sur les effets comparés de l'ingestion de culture de tuberculose aviaire ou humaine à des cobayes, et conclut toujours à la différenciation des espèces. Ce sujet lui tenait à cœur.

Une magnifique monographie, *la tuberculose et son bacille*, dédiée à Pasteur, écrite dans une langue claire et précise, documentée à merveille, résume et condense toute l'histoire

scientifique de la tuberculose. C'est là que puisent et puiseront longtemps encore ceux qui veulent connaître le bacille tuberculeux et l'étudier expérimentalement.

Tel est le savant, en pleine maturité, en plein travail, que nous avons perdu. Que ne pouvait-on espérer d'un homme si bien préparé aux grandes découvertes et qui passait sa vie entière à son laboratoire? C'est là qu'il était heureux, et accueillant et dévoué aux collaborateurs dont il savait s'entourer et qui l'aimaient comme il les aimait lui-même. Certes il avait tenu largement la promesse qu'il fit le jour où, prenant possession de sa chaire, il disait à ses élèves : « Vous serez ma famille ! » Cette famille scientifique, un frère qu'il chérissai quelques rares amis se sont partagés la vie et le cœur de cet homme naïf et fin, doux et passionné, modeste et fier de son travail. Puisse la Faculté lui donner un successeur aussi noblement épris d'idéal, aussi désintéressé, aussi vaillant.

J. Grancher.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

DES MODIFICATIONS QUE SUBISSENT LES CELLULES ENDOTHÉLIALES DANS LES INFLAMMATIONS ET EN PARTICULIER DANS LES ADHÉRENCES DES MEMBRANES SÉREUSES ET DANS LA PNEUMONIE

Par M. V. CORNIL
Professeur à la Faculté de médecine de Paris.

PLANCHES I ET II

Les endothéliums, si répandus dans l'organisme, puisqu'ils recouvrent les grandes séreuses splanchiques et articulaires, les séreuses tendineuses et synoviales, la surface interne du cœur et de tous les vaisseaux sanguins et lymphatiques, etc., jouent un rôle des plus essentiels dans tous les processus inflammatoires. Ils possèdent la même constitution histologique que les cellules du tissu conjonctif, car, ainsi que l'a montré M. Ranvier, les cellules endothéliales s'anastomosent par les prolongements de leur protoplasma comme celles du tissu conjonctif. En d'autres termes, les cellules endothéliales ne sont que des cellules de tissu conjonctif recouvertes de la mince cuticule qui forme la surface lisse des séreuses ou des cavités vasculaires. Elles présentent les mêmes lésions pathologiques que celles du tissu conjonctif. Dans les inflammations des séreuses, les cellules du tissu conjonctif constituant la membrane fibro-cellulaire située au-dessous de l'endothélium sont modifiées exactement de la

même façon. Ces cellules, qu'elles appartiennent aux lames fibreuses des séreuses ou à leur endothélium, sont solidaires et subissent, sous les mêmes influences irritatives, la même série de lésions. Aussi est-il impossible d'étudier les unes sans les autres, car ces deux catégories de cellules sont altérées en même temps d'une façon presque identique, et les phénomènes observés chez elles suivent le même cours et se terminent de la même façon.

On peut assimiler aussi aux cellules endothéliales les cellules plates qui tapissent les alvéoles pulmonaires, et nous verrons bientôt que les altérations pathologiques de ces éléments justifient une pareille assimilation. Ainsi comprise, la pathologie propre aux endothéliums est très vaste et comprend des organes dont la fonction est des plus essentielles à la vie.

Il est donc très intéressant d'étudier l'inflammation des cellules endothéliales depuis son début jusqu'à ses phases ultimes. On verra que les phénomènes inflammatoires s'y déroulent toujours dans une succession constante de formes et de lésions cellulaires qui sont les mêmes et évoluent dans le même temps, lorsqu'elles résultent de l'action d'un agent irritatif donné.

I. — LÉSIONS CELLULAIRES DU DÉBUT DE L'INFLAMMATION

Nous avons autrefois [1] constaté avec M. Ranvier les phases les plus essentielles de l'inflammation du péritoine du cobaye consécutive à l'action du nitrate d'argent et de la teinture d'iode. Nous avons repris souvent ces mêmes expériences ; M. Toupet a publié dans sa thèse (1887) le mode de multiplication par caryocinèse des noyaux des cellules enflammées ; M. Ranvier a communiqué il y a trois ans, à l'Académie des sciences, des faits du plus haut intérêt sur cette inflammation des cellules de l'endothélium et sur la participation des clasmatocytes à la formation des globules de pus. J'ai moi-même communiqué l'an dernier à l'Académie de médecine le résultat d'expériences faites en commun

1. *Manuel d'histologie pathologique*, 1re édition, 1re partie, 1869, p. 73 à 77.

avec M. Chaput sur la réunion séro-séreuse des anses intestinales [1] et une note sur l'exsudat fibrineux de la pleurésie aseptique [2]. Les nombreuses expériences et recherches histologiques que j'ai faites ces derniers temps m'ont permis d'étendre et de creuser ce sujet de façon à pouvoir en présenter l'exposé d'après nos connaissances actuelles.

Que l'agent irritatif soit traumatique, comme cela résulte de l'ouverture d'une cavité séreuse, du passage de fils aseptiques à travers la paroi de l'intestin ou du poumon laissés dans les tissus après la ligature, ou qu'il soit purement physique comme l'action de la chaleur, d'un cautère actuel, ou chimique comme une injection de nitrate d'argent, son premier effet sur l'endothélium sera la chute de la cuticule cellulaire et la mortification des cellules le plus directement touchées. Les débris de ces mortifications, les particules provenant de la cuticule, les granulations d'argent si l'on a employé ce réactif, sont repris et enlevés par les leucocytes formés de suite aux dépens des clasmatocytes, ou sortis des vaisseaux par diapédèse. En même temps, les cellules endothéliales de la séreuse qui sont simplement irritées et non mortifiées, débarrassées de leur cuticule, soit au point touché par l'agent d'irritation, soit au voisinage, se tuméfient. Leur protoplasme s'accroît ; elles deviennent volumineuses et saillantes à la surface de la membrane ou des tractus épiploïques qui leur servent de support et auxquels elles adhèrent ; mais bientôt leur accroissement, leur état globuleux les détachent en partie de la membrane séreuse ; elles se relèvent, n'adhèrent plus que par une extrémité (cellules à pied) ou même elles deviennent tout à fait libres à la surface de la membrane. Les mouvements du protoplasma qui les rendent plus ou moins globuleuses leur font perdre les anastomoses qui les reliaient avec les cellules voisines. Leurs noyaux sont plus gros, plus globuleux, tout en restant ovoïdes.

En même temps que ces premières modifications cellulaires, il y a toujours, à la surface de la séreuse, au point

1. Acad. de médecine, 4 août 1896, p. 163.
2. Acad. de méd., 3 novembre 1896, p. 539

touché, de la fibrine de nouvelle formation provenant soit de la sérosité accrue de la séreuse qui en contient à l'état normal, soit de la sérosité du sang de capillaires dilatés ou rompus, par diapédèse ou par extravasation simple. La fibrine coagulée sous la forme de filaments très ténus, ou de grumeaux ou de fibrilles en réseau ou en lames, est utile au processus de reformation des cellules. Elle contient dans ses mailles ou entre ses fibres des leucocytes en nombre variable et quelques globules rouges du sang. La quantité de fibrine est très différente suivant l'étendue et l'intensité de l'action de l'irritant. Ainsi, dans l'inflammation artificielle par le nitrate d'argent du grand épiploon sur le cobaye ou le chien, elle est réduite à un très mince réseau existant sur quelques aréoles du grand épiploon. Sur cette membrane étalée et formant une très mince couche, on peut voir très bien les cellules endothéliales tuméfiées d'abord, puis détachées de leur point d'attache ou n'y tenant que par un pédicule, se relever et s'accoler aux filaments de la fibrine qui leur servent de support. Ces grandes cellules peuvent entourer ces fibrilles; elles y prennent un point d'appui, progressent le long des filaments, abandonnent la paroi sur laquelle elles étaient attachées, et envoient de là des prolongements à la recherche d'autres cellules de même nature et également migratrices Les cellules, au second et au troisième jour à partir du début de l'irritation, montrent des noyaux volumineux, souvent en division directe, et un protoplasme très accru, avec des prolongements énormes. Tels sont les deux éléments *a* et *b* représentés dans la figure 4 de la planche I; la cellule *b*, dont le protoplasme est fusiforme et volumineux, possède deux noyaux résultant de la division directe; la cellule *a* en possède trois; son protoplasme est considérable et présente quatre prolongements. Le grand diamètre de pareilles cellules avec leurs prolongements acquiert parfois une dimension dix ou quinze fois plus considérable qu'à l'état normal, jusqu'à mesurer un dixième de millimètre et même plus, c'est-à-dire qu'on pourrait les voir à l'œil nu. On trouve, mais assez rarement, vers le 3e jour, des noyaux en division indirecte dans leur intérieur; telles sont les deux cellules *c* et *d* de la figure 4,

la première présentant une plaque équatoriale, la seconde deux plaques polaires. C'est le plus ordinairement par la division directe que les noyaux et les cellules se multiplient dans ce processus inflammatoire de l'endothélium.

L'hypertrophie des cellules et de leurs prolongements, leur multiplication, les anastomoses de leur protoplasma se montrent dès le début de l'inflammation et les jours suivants au milieu de la fibrine qui leur sert, non seulement de support, mais aussi de matière nutritive. La fibrine, en effet, diminuera peu à peu, les globules rouges s'effaceront et disparaîtront en ne laissant que du pigment, lorsque, à partir du 4e jour, les cellules endothéliales, unies les unes aux autres, constitueront un tissu de cellules anastomosées reproduisant la configuration du tissu conjonctif lâche, ainsi que cela est représenté Pl. 1, fig. 3. Dans la fibrine, les leucocytes polynucléés, qui sont assez nombreux, ne nous ont pas paru jouer de rôle actif. Ils perdent, en effet, peu à peu leur enveloppe de protoplasme, se réduisent presque tous dès le 3e ou 4e jour à leurs noyaux réunis par des filaments colorés, et plus tard on voit ces grains de nucléine plus ou moins rapetissés unis souvent encore par des filaments. Ces débris restent au milieu de la fibrine et s'accumulent par places en conservant longtemps leurs caractères. Au bout d'une douzaine de jours on y trouve de longs filaments reliant des fragments qui se colorent comme la nucléine et qui sont probablement assimilables aux clasmatocytes de Ranvier.

Les phénomènes du début de l'inflammation, portant sur l'endothélium des séreuses, consistent donc dans l'hypertrophie et l'hypernutrition des cellules endothéliales, qui de plates et minces deviennent globuleuses, se relèvent, poussent dans la fibrine de longs prolongements, s'y déplacent et s'y anastomosent avec des cellules voisines ayant subi la même lésion. On observe le même processus dans le tissu conjonctif sous-endothélial ; les cellules appartenant au tissu conjonctif s'hypertrophient de la même façon, s'y multiplient et s'y anastomosent. Lorsque la fibrine exsudée à la surface est en contact avec le tissu conjonctif sous-endothélial, l'endothé-

lium étant tombé ou déplacé, les cellules du tissu conjonctif entrent aussi dans la fibrine et s'y conduisent absolument comme l'endothélium.

Il en est de même lorsqu'au lieu de fibrine déposée comme une fausse membrane, à la suite d'une inflammation superficielle de la séreuse, il s'agit d'un simple épanchement de sang à la surface d'une séreuse ou du tissu conjonctif enflammés ou traumatisés. C'est ainsi que dans les hématomes de la dure-mère, les cellules endothéliales appartenant à l'arachnoïde pénètrent dans le sang coagulé en contact avec elles, en offrant la même hypertrophie et les mêmes prolongements anastomotiques.

C'est ainsi que dans les hématomes du tissu conjonctif produits dans les ligatures expérimentales des veines et des artères chez le chien, j'ai vu la même hypertrophie du protoplasme, les mouvements des cellules endothéliales et du tissu conjonctif qui pénètrent dans le sang épanché de la même façon que les cellules des séreuses dans l'exsudat fibrineux.

Les cellules épithéliales ou plutôt endothéliales du poumon se conduisent absolument de la même façon dans certaines conditions que nous étudierons plus loin et peuvent pénétrer aussi dans la fibrine exsudée à l'intérieur des alvéoles dans la pneumonie fibrineuse aiguë. Elles entrent dans la fibrine et s'y anastomosent comme celles des séreuses et du tissu conjonctif.

Enfin, dans les vaisseaux veineux et artériels, lorsque la circulation a été arrêtée par une ligature complète, qui a, en même temps, traumatisé la paroi vasculaire, les cellules de l'endothélium de la membrane interne du vaisseau se tuméfient, se relèvent, envahissent le sang coagulé et s'y anastomosent pour former un tissu de cellules reliées par leurs prolongements, comme cela s'observe dans les séreuses, le tissu conjonctif et les alvéoles pulmonaires [1].

Les phénomènes du début de ces inflammations sont donc toujours identiques, quelle que soit la séreuse sur laquelle on

1. Note sur les lésions des vaisseaux (artères et veines) et la formation des cicatrices consécutivement à une ligature, par M. V. Cornil. (Acad. de méd., 24 nov. 1896.)

ait expérimenté, qu'il s'agisse d'une inflammation du tissu conjonctif ou du poumon.

Nous étudierons d'abord ce qui se passe suivant qu'il se forme ou non des adhérences à la surface des séreuses puis les détails propres à l'inflammation pulmonaire.

II. — INFLAMMATION DES SÉREUSES CARACTÉRISÉE PAR UNE FAUSSE MEMBRANE FIBRINEUSE

Nous avons produit chez le chien des pleurésies en cautérisant avec le cautère Paquelin la surface de la plèvre mise à nu après une costotomie ou en traversant un espace intercostal avec un cautère pénétrant directement dans le poumon à travers la peau, les muscles, la plèvre costale et la viscérale. Nous avons aussi produit des pleurésies, mais avec adhérences du poumon à la plèvre, en transfixant une partie du poumon avec une grande aiguille courbe portant un fil épais. L'aiguille entrée dans un espace intercostal ressortait au dehors, à 2 centimètres de son point d'entrée, dans ce même espace, et nous lions les deux bouts du fil, soit à la surface de la peau, ensuite soit au-dessus des muscles de l'espace intercostal mis à nu; dans ce dernier cas, la peau est recousue ensuite. Nous avons pris toutes les précautions rigoureuses de l'asepsie. En sacrifiant les animaux après deux, trois, quatre, cinq, etc., jusqu'au douzième jour, nous avons pu étudier la série des modifications successives de la plèvre et du poumon. Dans ces pleurésies artificielles, nous n'avions pas d'épanchement liquide dans la plèvre.

Les parties de la plèvre et de la surface du poumon touchées par le thermocautère sont mortifiées. Elles présentent de suite une couleur brun rougeâtre qui persiste les jours suivants. Si l'on examine au microscope, le second et le troisième jour après l'opération, ces parties brunes sur des coupes perpendiculaires à la surface pleurale, on constate que les cellules endothéliales, le tissu conjonctif de la plèvre et les cellules des alvéoles pulmonaires sont atrophiées, comme momifiées, avec des noyaux non colorables, et que les vaisseaux de la plèvre et des parois alvéolaires sont remplis

de sang coagulé. Un épanchement sanguin distend aussi les alvéoles. A la limite de cette portion de la plèvre et du poumon dont les cellules ont cessé de vivre, la plèvre et les cloisons alvéolaires du poumon sont enflammées.

La figure I de la planche II représente cette inflammation pleurale à un grossissement de 200 diamètres. Une couche de fibrine *f* montre, dans son intérieur, des cellules endothéliales relevées *c*, *c*, libres ou à pied, implantées sur une lame fibreuse *t*, dont les cellules de tissu conjonctif sont toutes hypertrophiées. Des leucocytes *g* se voient dans la fibrine.

Cette figure se rapporte à une pleurésie avec un exsudat très mince et à son début; mais si la cause productrice est plus continue ou plus intense, de nouvelles couches de fibrine se déposent entre la première couche de fibrine et le tissu conjonctif sous-jacent de façon à la soulever. La première couche fibrineuse, en s'éloignant de la plèvre pour rester à la surface de l'exsudat, entraîne avec elle les cellules qui y sont contenues. Une ou plusieurs couches de fibrine ainsi formées constituent une stratification fibrineuse qui s'épaissit au point de mesurer 1 millimètre ou davantage. Le tissu conjonctif de la plèvre reste complètement uni avec la couche profonde de fibrine qui est la plus récemment formée et avec laquelle il serait difficile de la distinguer si l'on n'employait pas les réactifs colorants propres à accuser cette distinction. Je me suis servi à cet effet de la thionine, substance qui a été surtout recommandée par M. Nicoll pour l'étude des bactéries et qui, dans les parties enflammées, colore en vert la fibrine tandis que les fibres et faisceaux du tissu conjonctif sont colorés en violet clair et les cellules en violet plus foncé. Le protoplasme et les prolongements des cellules sont bien colorés, et cette substance colorante possède une élection excellente vis-à-vis des parties constituantes du noyau. Aussi nous a-t-elle donné les meilleurs résultats.

La fausse membrane fibrineuse atteint très rapidement une grande épaisseur si l'inflammation est intense.

Nous avons dessiné dans la figure 3 de la planche II une section de l'exsudat fibrineux et de la plèvre costale dans

une pleurésie examinée quatre jours après une costotomie chez un chien. M. le Dr Chaput avait enlevé, dans cette expérience, un segment d'une côte, pour pouvoir opérer sur le poumon à ciel ouvert, et le cautériser au thermocautère, puis il avait refermé la plaie. Le poumon s'était affaissé après l'ouverture de la plèvre, mais, après l'opération, il avait repris son amplitude, et le chien avait respiré normalement. A l'autopsie de cet animal, nous n'avons constaté aucun épanchement pleural liquide. La plèvre costale, au niveau de la partie traumatisée par l'opération de la costotomie et tout autour de ce point, présentait la fausse membrane fibrineuse représentée à un grossissement de 150 diamètres dans la figure 3 de la planche II. L'exsudat fibrineux coloré en vert clair s'étend de la surface *a* jusqu'au tissu conjonctif pleural *t* dont les fibres sont colorées en violet bleu. La fibrine est disposée là en couches alternativement composées de faisceaux parallèles *f*, *n*, et de fibres en aréoles *m*, *o*. Elle fait corps en *t* avec le tissu conjonctif de la plèvre dont les cellules *a*, *a*, se relèvent pour pénétrer dans son intérieur. Les cellules provenant, soit de l'endothélium, soit du tissu conjonctif et déplacées dans les couches de fibrine ont la même forme et la même structure. Elles sont généralement parallèles aux faisceaux fibrineux dirigés selon la surface de la fausse membrane comme en *f* et *n*, sans ordre ou appliquées contre des fibres des aréoles dans la fibrine aréolaire comme en *m* et *o* (voy. Pl. II, fig. 3).

Souvent les cellules endothéliales soulevées dans la fibrine présentent en leur centre un renflement ou des vaccuoles creusées dans leur protoplasma, et là on trouve un ou deux ou un plus grand nombre de leucocytes polynucléés qui s'y sont logés. La grande cellule est alors globuleuse à son centre, tantôt très allongée avec de longues pointes d'accroissement, tantôt se rapprochant de la forme sphérique.

A la surface libre de l'exsudat en *a* (Pl. II, fig. 3) les cellules endothéliales se disposent nombreuses, accusant une tendance à prendre la forme globuleuse, ovoïde ou sphérique. Nous avons dessiné les cellules en *a*, figure 3, à un faible grossissement, et dans la figure 4, planche II, à un grossissement plus fort, à 400 diamètres.

La plupart d'entre elles montrent plusieurs noyaux ou un seul noyau en voie de division directe. Ainsi la cellule endothéliale *a* (fig. 4), qui a conservé sa forme aplatie et qui est couchée sur la fibrine, offre un noyau en multiplication; la cellule *c* en a deux et la cellule *b* en a trois.

Les cellules superficielles de l'endothélium pleural dans la pleurésie, comprises dans l'exsudat fibrineux ou libres, présentent beaucoup d'autres modifications de forme et de structure sur lesquelles nous reviendrons bientôt.

Les premières phases, pendant les quatre premiers jours de cette pleurésie sans épanchement liquide, avec exsudat fibrineux, consistent donc en une inflammation portant à la fois sur le tissu conjonctif de la plèvre et sur l'endothélium. Dans le tissu conjonctif pleural, les cellules minces et plates à l'état normal se tuméfient, leur protoplasma s'accroît, leurs anastomoses s'accentuent et se dessinent au mieux, leurs noyaux sont souvent en prolifération; ces lésions sont surtout manifestes autour des vaisseaux sanguins gorgés de sang; tout ce tissu conjonctif présente des leucocytes polynucléés situés entre les fibres. Les cellules de l'endothélium s'entourent de fibrine coagulée en petits grumeaux, en fibrilles ou en fibres plus épaisses formant une couche mince. L'endothélium, au lieu de rester aplati, se tuméfie et se relève pour entrer dans la fibrine, les cellules s'allongent, envoient de longs prolongements dans le dépôt fibrineux qui contient aussi des leucocytes polynucléés et quelques globules rouges. La fibrine se dépose à la limite supérieure du tissu conjonctif de la plèvre en couches successives qui entraînent les cellules endothéliales dont beaucoup restent dans la fibrine, dont un certain nombre se dispose à la surface de la fausse membrane. A la base de la fausse membrane, entre elle et la surface du tissu conjonctif pleural enflammé qui lui adhère, on trouve, soit des cellules endothéliales hypertrophiées et relevées formant une couche reconnaissable, soit des cellules tuméfiées du tissu conjonctif qui se relèvent obliquement ou perpendiculairement dans la fibrine. Ces cellules sont tantôt situées par une de leurs moitiés dans le tissu conjonctif et par l'autre moitié dans la fibrine; ou bien, restées en

en rapport avec la paroi d'un petit vaisseau de la surface de la plèvre, elles poussent une longue pointe d'accroissement dans la fibrine.

Vers le cinquième jour, les cellules d'origine endothéliale ou cellulaire, qui sont les mêmes au point de vue de leur structure, sont anastomosées presque toutes entre elles dans la fibrine et avec les cellules du tissu conjonctif voisin ; les prolongements anastomotiques sont souvent extrêmement longs ; ces cellules sont fusiformes, étoilées, membraneuses, à pointes multiples dans toutes les directions, exactement comme les cellules du tissu conjonctif de la plèvre enflammée au-dessous de la fausse membrane. Il y a toujours, soit dans l'exsudat, soit dans le tissu pleural, des leucocytes polynucléaires en assez grand nombre qui ne paraissent jouer aucun rôle et dont la plupart sont réduits à leurs noyaux.

Les vaisseaux préexistants de la plèvre sont couverts de nombreuses cellules développées autour d'eux, et leur endothélium est toujours tuméfié, souvent avec des noyaux en prolifération.

C'est à ce moment, c'est-à-dire du quatrième au cinquième jour, qu'apparaissent, dans l'exsudat fibrineux, les vaisseaux nouveaux formés aux dépens des cellules endothéliales.

Les figures de néoformation vasculaire sont les suivantes : deux grandes cellules allongées ou un plus grand nombre sont réunies par des prolongements protoplasmiques presque rectilignes, longs, pleins, assez épais, qui se creuseront plus tard ; ou bien deux cellules parallèles, allongées, membraniformes, anastomosées par une de leurs extrémités, sont adossées par leur face opposée à la fibrine et laissent entre elles un espace étroit et clair ; les deux membranes de ces cellules s'excaveront en regard l'une de l'autre comme deux tuiles creuses et se réuniront par leurs bords pour former un canal. Dans l'exsudat fibrineux au cinquième et sixième jour, on verra des capillaires tout formés, complets, limités par de grandes cellules endothéliales, très évidents soit sur les sections transversales, soit sur les coupes longitudinales. Ces capillaires se continuent les uns avec les autres en un réseau dont les branches donnent naissance à d'autres cellules lisposées deux par deux

ou avec de longs prolongements qui deviendront elle-mêmes de nouveaux capillaires. Les cellules voisines des capillaires ainsi constitués s'y insèrent par leurs prolongements dans toute la fausse membrane.

Dans ces membranes déjà partiellement organisées, la fibrine reste encore par places sous la forme de filaments de plus en plus fins ou sous forme de filaments assez épais et de grumeaux, se colorant très nettement encore en vert par la thionine, tandis que les cellules et leurs prolongements sont colorés en violet.

Le réseau capillaire nouveau se met en relation avec les vaisseaux provenant de la séreuse et finit par être parcouru par du sang en circulation; mais le plus ordinairement des capillaires se forment, leur cavité se creuse, avant que le sang ne puisse y arriver. Nous en avons acquis la conviction par l'examen de l'organisation de la fibrine dans les phlébites consécutives à une ligature.

Nous avons vu, d'autre part, des vaisseaux nouveaux se former d'une façon très manifeste par l'accroissemnt de vaisseaux préexistants de la plèvre dans une pleurésie de l'homme datant de sept à huit jours. Il s'agissait d'une pneumonie aiguë fibrineuse ayant entraîné la mort à la fin du premier septénaire. La surface du poumon hépatisé était couverte d'une couche de fibrine épaisse de 1 à 2 millimètres, formée de fibrine contenant dans ses mailles des leucocytes et de nombreux microbes, pneumocoques et streptocoques. A la limite de la fausse membrane fibrineuse qui adhérait au tissu conjonctif pleural, on voyait une zone de cellules endothéliales pour la plupart relevées dans la fibrine. Souvent elles présentaient de longues pointes d'accroissement attachées l'une à un capillaire superficiel de la plèvre, l'autre libre dans la fibrine. Les capillaires sanguins distendus par le sang faisaient souvent une saillie notable au-dessus de la zone des cellules endothéliales, de telle sorte que certaines anses étaient logées dans la fibrine. Ces anses capillaires donnaient alors implantation sur leur convexité à des cellules qui elles-mêmes devenaient des capillaires.

Telle est la figure 5 de la planche II dessinée à un grossis-

sement de 400 diamètres. Les cellules endothéliales relevées *h*, *h*, indiquent la limite de la fausse membrane et de la surface de la plèvre. Une anse capillaire, dont les deux branches *b* et *c* se continuent avec les vaisseaux pleuraux, est renflée dans la fibrine *f*. De la convexité de cette anse partent deux capillaires *v*, *v'* qui contiennent des globules sanguins, présentent un endothélium nouveau et se terminent tous les deux en pointe, dans la fibrine, par des cellules *p*, *p'* possédant un prolongement fin ou pointe d'accroissement. Les cellules *d*, *e*, insérées sur l'anse capillaire, pourraient à leur tour devenir des capillaires nouveaux. Sur les préparations de cette pleurésie, nous avons vu en effet des bouquets de capillaires se diriger du côté de la fibrine en partant du réseau capillaire pleural.

Que deviennent les fausses membranes organisées lorsque la pleurésie guérit ? Dans nos pleurésies expérimentales, la fibrine exsudée est pénétrée de cellules endothéliales qui forment un reticulum de cellules anastomosées comme dans le tissu conjonctif ; des vaisseaux s'y montrent vers le cinquième jour, les fibres de tissu conjonctif apparaissent autour et le long des cellules du huitième au dixième jour ; les cellules superficielles endothéliales de la fausse membrane s'aplatissent et se réappliquent à sa surface ; la fibrine interposée aux vaisseaux et aux cellules dans la fausse membrane se résorbe peu à peu, et on a, en dernière analyse, une formation de tissu conjonctif vascularisé qui constitue un épaississement fibreux de la plèvre primitivement mince. Si la pleurésie artificielle est intense ou prolongée, ce qui est en rapport avec son agent producteur ou l'intensité et la durée de son action, la pleurésie se terminera par des adhérences costo-pulmonaires ou interlobaires dont nous étudierons bientôt le mode de genèse.

La fibrine exsudée à la surface des séreuses enflammées peut se déposer successivement et rester en place pendant très longtemps, pendant des mois et des années, dans le décours des inflammations purulentes ou tuberculeuses, dans des loges plus ou moins étendues, circonscrites par des adhérences anciennes. La fibrine superficielle est alors constituée par des

lames transparentes parallèles entre elles, contenant des débris de globules blancs nécrosés, et les couches en rapport avec la plèvre épaissie par l'inflammation ou le dépôt de tubercules sont parcourues par du tissu conjonctif, par des cellules endothéliales et des vaisseaux. Ces dépôts épais de fibrine ont toujours de la tendance à s'organiser complètement. Nous avons étudié sous ce rapport plusieurs faits de pleurésie et de péricardite observés chez l'homme et nous y avons toujours constaté les mêmes lésions que dans nos expériences. Ainsi, dans un fait de péricardite subaiguë tuberculeuse, les deux feuillets de péricarde étaient hérissés de gros bourgeons fibrineux saillants, de 1 à 2 millimètres d'épaisseur. Sur les coupes colorées à la thionine, la partie moyenne et profonde du tissu conjonctif très épaissi de la plèvre montrait des cellules géantes volumineuses disposées souvent en amas, entourées de grandes cellules ramifiées de tissu conjonctif, au milieu de cellules très nombreuses et anastomosées de ce tissu. La surface de la séreuse était constituée par un tissu conjonctif enflammé très vascularisé. Les bourgeons fibrineux adhérents, formés de fibres et de grumeaux de fibrine, étaient parcourus à leur base et dans leur moitié inférieure par des vaisseaux bien formés, contenant du sang en circulation, se continuant directement avec les vaisseaux péricardiques, et entourés de tissu conjonctif. Ces vaisseaux se continuaient dans les quarts moyen et supérieur de la fibrine avec des capillaires en néoformation. Dans le quart libre de la végétation de fibrine, il y avait presque uniquement de grandes cellules, souvent deux par deux, anastomosées, mais n'ayant pas encore formé de néo-capillaires.

On peut dire, d'une façon générale, que la couche superficielle de fibrine est la plus anciennement coagulée et que la plus rapprochée de la membrane conjonctive de la séreuse est la première à s'organiser et à se vasculariser, si bien que l'organisation de la couche profonde met fin à la coagulation nouvelle de couches de fibrine en contact avec le tissu conjonctif de la séreuse. Mais il peut se déposer encore superficiellement de la fibrine lorsque l'inflammation s'accompagne d'un épanchement séreux. Il est même probable que des

dépôts filamenteux et mous de fibrine se forment après la mort à la surface de la fausse membrane.

III. — ADHÉRENCES PÉRITONÉALES ET PLEURALES

Adhérences péritonéales. — Les conditions de l'accolement et de la réunion de deux surfaces séreuses maintenues artificiellement au contact, ou qui s'y sont mises spontanément, et les phénomènes histologiques observés, sont exactement les mêmes que dans l'inflammation. Ainsi que l'a montré M. Ranvier pour les cicatrices cutanées, il se fait, dans l'interstice existant entre les deux surfaces de la section du derme, un dépôt de fibrine au milieu duquel les cellules de tissu conjonctif irritées envoient des prolongements, se déplacent, vivent, s'anastomosent et constituent un tissu nouveau de cellules reliées par leurs prolongements. Il n'y a donc pas de réunion immédiate au sens propre du mot, et ce qu'on appelle réunion par première intention est une réunion médiate par de la fibrine et par un reticulum de cellules de tissu conjonctif bientôt parcouru par des capillaires néoformés. Nous avons, dans nos expériences en commun avec M. Chaput, vérifié, en ce qui touche le péritoine, les données générales découvertes par M. Ranvier dans les cicatrices de la peau.

Voici le procédé que nous avons employé. Après l'ouverture du ventre d'un chien, on attire une anse intestinale au dehors, on l'infléchit sur elle-même de façon à mettre en contact les bords opposés à l'insertion mésentérique. On fait ensuite trois sutures avec des fils minces, sutures placées à 8 millimètres de distance les unes des autres. L'aiguille est introduite pour cela dans la couche des fibres musculaires transversales ou longitudinales des deux parties de l'intestin, et les fils sont noués de façon que le nœud se trouve entre les deux séreuses contiguës.

Les surfaces péritonéales des deux parties de l'intestin sont donc en contact, maintenues par trois sutures, dans une étendue de $2^{cm},5$ environ.

Cela fait, l'intestin est rentré dans le ventre, et la plaie abdominale est recousue. L'opération est tout à fait inoffen-

sive. Le cours des matières intestinales n'est pas troublé malgré la coudure de l'intestin au niveau des sutures séro-séreuses; celles-ci ne sont jamais le siège de bactéries ni d'infection.

Nous avons sacrifié nos chiens de façon à examiner les anses réunies quatorze heures, vingt-quatre heures après l'opération, et chaque jour ensuite jusqu'au neuvième jour.

Les surfaces péritonéales affrontées sont unies les premiers jours par les fils, par de la fibrine et par des parties soit réticulées, soit adipeuses du grand épiploon. Pendant les trois premiers jours, si on coupe les fils, la réunion cède à une légère traction; après le quatrième jour, comme le tissu des cellules anastomosées a renforcé la fibrine et comme il y a déjà des vaisseaux formés entre les deux couches musculaires longitudinales de l'intestin, l'union est plus intime et déjà plus solide, sans offrir cependant une résistance suffisante.

Dans l'analyse des pièces obtenues ainsi, nous avons toujours porté plus spécialement notre attention sur l'union des deux séreuses intestinales d'abord, puis sur les feuillets réticulés du grand épiploon voisins de la cicatrice ou lui adhérant, enfin sur le tissu cellulo-adipeux de cette membrane.

Cicatrice après quatorze heures. — Les mailles du grand épiploon voisin de la cicatrice montrent, après l'argentation, des travées où les bords des cellules sont nettement colorés, mais non sur toutes les mailles. Ces cellules, qu'elles soient ou non sous une cuticule, offrent très souvent une prolifération de leurs noyaux par bourgeonnement et division directe. Avec la thionine employée comme substance colorante, on distingue très bien les prolongements anastomotiques de ces cellules et leurs noyaux en bissac, avec des bourgeons ou deux, trois ou un plus grand nombre de ces noyaux au bout les uns des autres. La cellule prolifère, son protoplasma pousse des prolongements anastomotiques et s'accuse, s'hypertrophie, sous les cuticules qui paraissent être comme une quantité négligeable.

Auprès des travées cellulo-adipeuses et en particulier dans les portions du grand épiploon adhérentes à l'intestin, on

trouve dans ses mailles des réseaux minces ou des tractus de fibrine qui réunissent les travées d'une ou de plusieurs mailles épiploïques. Ces réseaux contiennent des globules blancs.

La cicatrice inter-intestinale, examinée sur des coupes transversales, montre uniquement un réseau de fibrine à très fines mailles remplies de globules rouges et de globules blancs.

Cicatrice après vingt-quatre heures. — Les préparations du grand épiploon accusent la même multiplication des noyaux. On voit encore par places la cuticule des cellules.

De plus, on observe souvent des cellules qui se détachent de la paroi des travées et qui sont libres dans leur plus grande étendue; elles sont souvent adhérentes à un filament de fibrine, attachées par l'autre extrémité à la paroi de la travée. Ces cellules pédiculées possèdent un protoplasma gonflé et un ou plusieurs noyaux.

Les coupes transversales de la cicatrice, comprenant toute la paroi des deux intestins en contact, montrent leurs diverses tuniques : glandes, couche musculaire de la muqueuse, couche conjonctive, fibres musculaires annulaires et longitudinales, péritoine. Les deux couches péritonéales sont unies par un réseau de fibrine colorée. La fibrine s'est également déposée dans les trous de fil situés entre les deux couches musculaires, et l'on voit sur de nombreuses coupes, au milieu de la cicatrice, le trou comblé par le nœud du fil.

D'un côté de la cicatrice fibrineuse, on observe le mésentère intestinal; de l'autre une adhérence épiploïque, également unie par de la fibrine à la surface des anses intestinales contiguës.

Avec un fort grossissement, on constate une grande quantité de globules blancs au milieu du tissu musculaire démoli par le passage du fil, et dans la cicatrice, autour du fil, des globules rouges et des globules blancs presque tous polynucléés contenus dans le réseau de fibrine intermédiaire, entre les deux couches du péritoine intestinal aussi bien qu'entre l'épiploon et le péritoine intestinal. Les cellules endothéliales du péritoine sont entourées aussi de fibrine.

Ces cellules sont volumineuses et leur protoplasma est gonflé.

Après quarante-huit heures, au début du troisième jour, les choses ne se sont pas sensiblement modifiées dans la cicatrice, qui est toujours unie par de la fibrine, dont les mailles contiennent quelques globules blancs polynucléés.

Les cellules endothéliales de la surface du péritoine sont assez grosses ; les travées de fibrine sont très épaisses à la surface du péritoine, autour de ces cellules. A ce moment, on voit se faire, autour des vaisseaux de la couche conjonctive du péritoine intestinal, une prolifération des noyaux et des cellules du tissu conjonctif. Il en est de même autour des fils compris dans les couches musculeuses. Ce matériel de reconstitution s'emmagasine surtout dans le tissu conjonctif de la lame péritonéale au voisinage de la fibrine.

Le chien, sacrifié à la *fin du troisième jour*, montre déjà auprès des fils, dans la couche musculaire et dans le péritoine intestinal, une multiplication de grandes cellules anastomosées de tissu conjonctif en active formation nucléaire par division directe.

Dans le tissu conjonctif du péritoine, on peut voir déjà des réseaux de cellules qui donneront naissance à des vaisseaux capillaires. A la surface du péritoine intestinal, les cellules endothéliales préexistantes comprises dans les épaisses travées de fibrine ou dans les mailles à la surface des travées se dessinent avec netteté et prolifèrent par division directe de leurs noyaux.

J'ai représenté, dans la figure 1 de la planche I, une coupe de la réunion séro-séreuse de deux anses intestinales maintenues en contact par la ligature, trois jours après l'opération, à un grossissement de 400 diamètres. Les filaments de fibrine colorés en vert qui se voient de chaque côté de la figure adhèrent au péritoine appartenant à chacune des anses intestinales réunies par les filaments intermédiaires de fibrine *f*, *f*. Le long de ces filaments et dans cette fibrine, existent de nombreuses cellules endothéliales volumineuses *a*, *b*, *c*, *d*, fusiformes, allongées ou étoilées avec de nombreux prolongements qui s'anastomosent entre les cellules *b* et *c*.

Un assez grand nombre de globules blancs existent par-

tout. Le processus est encore plus avancé autour des fils dans le tissu musculaire. Le réseau de cellules de tissu conjonctif est complet entre les fibres musculaires. Il est très avancé aussi dans les points ou les deux surfaces intestinales sont presque en contact, c'est-à-dire près d'une ligature. Mais le trou formé par le nœud du fil au milieu de la cicatrice est toujours et sera encore pendant plusieurs jours rempli de globules blancs ; le pourtour du nœud montre aussi une accumulation de globules blancs dans un réseau serré de fibrine à minces fibrilles.

C'est pendant le *quatrième jour* qu'éclate, avec toute son exubérance, la multiplication des énormes cellules qui envahissent les mailles et travées de la fibrine et le tissu cellulaire du péritoine intestinal et qui s'anastomosent partout entre elles et avec les cellules de la cicatrice fibrineuse jusque-là. La figure 2 de la planche I montre, à un grossissement de 300 diamètres, ces grandes cellules au milieu de la fibrine. Les faisceaux épais transversaux *s* adhèrent aux deux surfaces opposées du péritoine appartenant à chacune des anses intestinales réunies par les filaments fibrineux *f*; les cellules endothéliales *a*, *a*, sont voisines du péritoine, la cellule *b*, située dans la cicatrice fibrineuse, est extrêmement longue et présente plusieurs noyaux. On voit aussi au quatrième jour de très nombreuses pointes d'accroissement partir des vaisseaux du péritoine et pénétrer dans la partie fibrineuse de la cicatrice en s'unissant avec les cellules vaso-formatives qui s'y sont déjà développées. A ce moment, il y a déjà des vaisseaux complets qui vont du péritoine dans la cicatrice au niveau des parties les plus irritées, au voisinage médiat des fils, par exemple.

Les cellules endothéliales ou du tissu conjonctif, englobées d'abord dans la fibrine, ont accru leur protoplasma et multiplié leurs noyaux par division directe. On en trouve cependant quelques-unes, en très petit nombre, en division indirecte au troisième et quatrième jour (voyez la fig. 4, Pl. I). Ces cellules, augmentées en nombre, deviennent très volumineuses. Elles s'adossent aux filaments de fibrine et cheminent accolées à eux, se redressent au niveau de la surface du péri-

toine pour suivre les fibrilles de fibrine qui s'y implantent perpendiculairement. Leur forme est lamelleuse, allongée, quand on les voit de profil. Leurs noyaux ovoïdes, souvent bilobés ou au bout les uns des autres, accusent ainsi leur division directe. Leur protoplasma réticulé, contenant souvent des grains qui se colorent comme la chromatine, pousse des prolongements qui rejoignent des cellules voisines de même nature ou des cellules à protoplasme très long qui partent de la surface d'un vaisseau du péritoine et qui jouent le rôle de cellules vaso-formatives.

Il est certain que des cellules vaso-formatives se montrent dans la fibrine, sans relation au début avec des vaisseaux anciens; elles ont donc la même origine que les cellules conjonctives ou endothéliales. Il est très facile de voir à ce moment-là de longues pointes d'accroissement dans les travées épaisses du grand épiploon et dans le tissu conjonctif péritonéal qui recouvre la couche des fibres musculaires longitudinales de l'intestin.

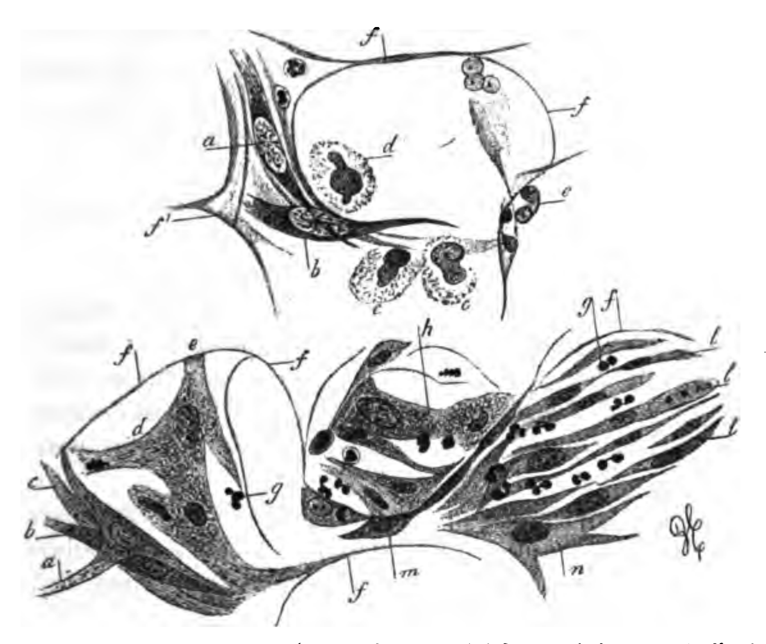
On voit, par exemple, partir d'un vaisseau qui appartient à la couche des fibres musculaires, une longue pointe d'accroissement qui se termine en s'étalant à la surface du péritoine sous la forme d'une cellule nucléée dont le protoplasma s'écarte en T à cette surface. On peut constater aussi que de nombreuses cellules multipliées dans le tissu conjonctif du péritoine intestinal, et y adhérant par une extrémité, entrent directement dans la fibrine de la cicatrice. Parmi ces cellules très allongées, perpendiculaires à la surface péritonéale, il en est qui partent directement, ou par l'intermédiaire d'une autre cellule, d'un vaisseau du péritoine ou de la couche musculeuse de l'intestin.

Comme nous l'avons dit plus haut, le grand épiploon vient toujours s'accoler aux anses intestinales au niveau de la cicatrice, et une mince couche de fibrine le fait adhérer à la surface de l'intestin.

Dans ces mailles de fibrine, les cellules endothéliales de la surface épiploïque et du péritoine intestinal présentent, à partir du troisième et du quatrième jour, les mêmes dispositions que nous venons de décrire.

Auprès de cette cicatrice épiplo-intestinale et dans une assez grande étendue, le tissu cellulo-adipeux du grand épiploon présente des lésions analogues très faciles à apprécier sur les coupes.

Les cellules conjonctives des vésicules adipeuses épiploïques s'hypertrophient; leur protoplasme membraniforme



Inflammation des vésicules adipeuses du grand épiploon trois jours après l'opération de réunion séro-séreuse. (Grossissement de 400 diamètres.)

Fig. 1. — *f, f'*, fibres de tissu conjonctif circonscrivant les lobules adipeux. *a, b*, cellules de tissu conjonctif hypertrophiées; *c, d*, cellules arrondies à protoplasma clair dont les noyaux sont en multiplication directe.

Fig. 2. — *f, f*, fibres de tissu conjonctif circonscrivant les lobules adipeux. *e, d*, une grande cellule de tissu conjonctif vue de face, qui s'insère sur les fibrilles conjonctives et présente trois noyaux; *h'*, cellule analogue; *a, b*, trois cellules vues de profil; *l, l*, cellules disposées en long; *g, g'*, leucocytes en voie de destruction.

et réticulé s'accroît; leurs noyaux montrent toutes les figures de la division directe (voyez, fig. 1 *d*); les figures de division indirecte sont très rares. Des cellules très nombreuses, qui résultent de cette multiplication, s'insèrent sur les fibrilles conjonctives des vésicules adipeuses; elles vont d'un bord de

la vésicule au bord diamétralement opposé (*e, d, l*, fig. 2); celles qui sont vues de face apparaissent comme des membranes étalées avec plusieurs larges prolongements, parfois avec plusieurs noyaux (*e, d*, fig. 2); celles qui sont vues de profil sont fusiformes, mais assez épaisses (*a, b*, fig. 2).

De cette disposition résultent des figures assez variées. Ainsi des séries de cellules parallèles (*l*, fig. 2) peuvent former comme autant de bandes étroites à la surface d'une vésicule. Quand une vésicule est sectionnée par son milieu, on voit à la surface interne de sa calotte hémisphérique une large cellule membraniforme à noyaux multiples qui la tapisse, comme la cellule *e, d*, figure 2.

Les deux figures 1 et 2 montrent les diverses formes de ces éléments.

La graisse est en grande partie conservée.

Les leucocytes y existent comme dans toute la cicatrice et surtout au niveau des fils en grande abondance; mais ils n'ont aucun rôle actif; ils sont le plus ordinairement réduits à l'état de grains chromatiques disposés irrégulièrement, tenant les uns aux autres par deux, trois ou un plus grand nombre.

Au *cinquième jour*, l'union par les cellules anastomosées est faite dans la cicatrice fibrineuse. La plupart des cellules sont anastomosées par leurs prolongements au milieu de la fibrine dont les filaments persistent.

La cicatrice présente d'ailleurs, de même que les jours suivants, des points où elle est plus ou moins avancée. Dès le cinquième jour on peut voir, par exemple, dans les endroits où l'affrontement des surfaces était le meilleur, des pointes d'accroissement, des vaisseaux capillaires de nouvelle formation et des séries de vaisseaux complets allant des vaisseaux anciens du tissu musculaire à travers le péritoine d'un côté et la cicatrice jusqu'aux vaisseaux de l'intestin opposé.

La figure 3 donne une idée de cette pénétration des vaisseaux *b, b' g''* qui, partant du tissu conjonctif du péritoine *h, h*, pénètrent directement dans la fibrine qui commence en *f, ff*. Le vaisseau *b* contient des globules blancs et des globules rouges ainsi que le vaisseau capillaire *b'*; mais le vais-

seau *g* n'est indiqué que par les longues cellules endothéliales.

La fibrine persiste sous forme de travées plus minces, à bords moins nets ou de grumeaux ténus ; elle se colore en vert clair dans les préparations à la thionine.

Dans d'autres portions de la cicatrice, loin des fils, le processus est moins avancé.

Ainsi, après cinq jours, une partie de la cicatrice adhérente à une déchirure de la couche musculaire longitudinale produite par un fil de suture est complète.

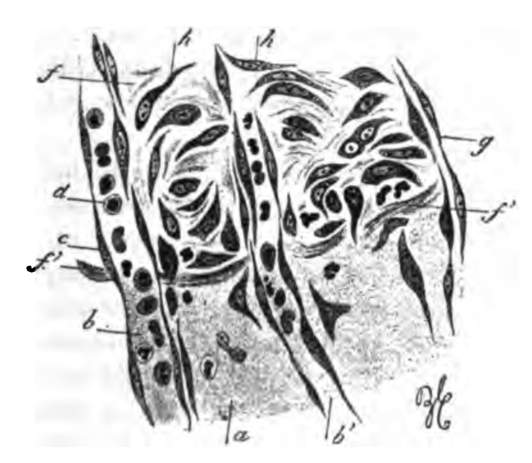


FIG. 3. — Continuité des vaisseaux du péritoine [dans la cicatrice. (Grossissement de 200 diamètres.)

h, *h*. péritoine ; *ff'*, limite de la fibrine ; *b b'*, vaisseaux complètement constitués avec des globules blancs dans leur intérieur ; *g*, vaisseau en formation.

La figure 3 de la planche I montre à 400 diamètres une partie de la cicatrice après cinq jours, au niveau d'une déchirure de la couche musculeuse par la ligature. Un vaisseau *v* appartenant à cette couche présente sa paroi enflammée couverte de cellules. De la paroi partent une série de cellules endothéliales qui s'y implantent et s'anastomosent entre elles dans la fibrine. Telles sont les deux grandes cellules *c*, *d*, qui possèdent de très longs prolongements, les quatre cellules *e*, *b*, unies entre elles, et la cellule étoilée *h* anastomosée avec deux cellules fusiformes.

Des portions de la cicatrice, après six jours, présentent une constitution complète du tissu cicatriciel avec un réseau de cellules de tissu conjonctif anastomosées les unes avec les autres, et dans tous les sens par de nombreux prolongements fibrillaires, avec des vaisseaux nouveaux dans la cicatrice et avec des cellules vaso-formatives.

C'est ce dont on peut s'assurer en examinant la figure 5 de la planche dessinée à 200 diamètres. On voit, aux bords supérieur et inférieur de ce dessin, le tissu conjonctif péritonéal *p* et *t* avec ses très nombreuses cellules de tissu conjonctif. Celles-ci s'anastomosent avec les cellules de la cicatrice qui occupent toute la partie moyenne du dessin. La coupe de deux vaisseaux nouveaux *n*, *v*, existe dans la cicatrice, et les cellules qui partent de ces vaisseaux présentent de très longs prolongements rectilignes *h*.

Il en est à plus forte raison de même au huitième jour. La figure 6, planche I, montre le tissu de la cicatrice complètement organisé avec ses vaisseaux *v* et ses cellules étoilées devenues plates, munies de prolongements minces, dirigés dans tous les sens et qui les unissent intimement.

Dans ces parties de la réparation cicatricielle qui sont définitives, on trouve encore des traces de la fibrine sous forme de petits amas ou grumeaux grenus, amorphes, peu distincts, entre les réseaux des cellules et de leurs filaments ; il y a même des places où ils ne sont pas visibles, si ce n'est comme une substance fondamentale homogène entre les éléments cellulaires. Mais dans les points où la réparation est moins avancée, comme on en trouve au septième, huitième et neuvième jour, le réseau de fibrine avec les cellules en formation existe avec les caractères que nous avons décrits. Dans ces mêmes cicatrices du septième et du neuvième jour, on trouve autour du trou rempli par le nœud du fil une accumulation de cellules lymphatiques polynucléées mortes, et entre elles, de distance en distance, des cellules de tissu conjonctif en voie d'organisation. Au pourtour de cette première zone, l'organisation du réseau cellulaire cicatriciel est déjà complète. Rappelons que la cicatrice complétée la première est toujours dans la zone la mieux affrontée, c'est-

à-dire celle où la distance, entre les deux surfaces, est la moindre, à une faible distance des fils, mais non à leur voisinage immédiat.

Dans les mailles du grand épiploon, on peut voir encore, au septième jour, de la fibrine trabéculaire bien reconnaissable, servant de support à des cellules de nouvelle formation. J'ai vu des amas de ces cellules conjonctives volumineuses appendues en grappe à des filaments de fibrine.

Adhérences pleurales. — Les détails de structure dans lesquels nous venons d'entrer à propos des adhérences séro-séreuses de l'intestin s'appliquent de tout point aux adhérences pleurales contractées entre la plèvre enflammée et la paroi costale, ou entre deux lobes pulmonaires. Aussi, relaterons-nous très brièvement nos expériences et les examens histologiques qui s'y rapportent. Nous avons déjà indiqué le procédé employé sur nos chiens qui consiste soit dans une cautérisation de la surface du poumon, soit dans une ligature serrée fixant cet organe à la paroi costale. Comme nous agissions avec toutes les précautions de l'asepsie, la plèvre et le poumon n'ont pas été infectés et la cavité pleurale ne contenait pas de liquide épanché.

Au bout de *quatre jours*, la plèvre viscérale était unie soit à la plèvre costale soit à la séreuse d'un lobe voisin par une adhérence fibrineuse. Examinée sur des coupes colorées à la thionine, cette fibrine, intermédiaire aux deux surfaces séreuses plus ou moins rapprochées, était parcourue par des cellules endothéliales relevées à la surface des séreuses, occupant tout l'espace de l'adhérence, très volumineuses, avec de longues pointes anastomiques et indiquant déjà la direction des futurs capillaires. Les cellules endothéliales sont complètement unies les unes aux autres au bout de quatre jours.

C'est ce dont on peut s'assurer par l'examen de la figure 2 (Pl. II) à un grossissement de 200 diamètres, se rapportant à l'union de deux lobes consécutive à une cautérisation. Le tissu conjonctif de la membrane pleurale *p*, *p*, des deux lobes contigus, est enflammé et montre de nombreuses cellules de tissu conjonctif ainsi que des leucocytes. Toute la fibrine inter-

médiaire à ces deux plèvres, colorée en vert, est parsemée de longues cellules dirigées perpendiculairement aux surfaces pleurales et de quelques leucocytes. Souvent on voit les cellules *b*, *d*, unies par un très long prolongement et constituant le rudiment de capillaires en voie de formation. Les vaisseaux capillaires se montrent dans ces adhérences à partir du *cinquième jour*.

Dix jours après le début de l'expérience, l'adhérence costo-pulmonaire ou interlobaire est complètement organisée par suite de la présence des vaisseaux en assez grand nombre et par l'existence, dans les parties les plus anciennes de la cicatrice, de fibres de tissu conjonctif.

Dans les adhérences fibreuses, solides, du dizième, onzième ou douzième jour, on voit encore, à côté des capillaires complets bien formés et parcourus par le sang en circulation, des capillaires en voie de formation. On trouvera par exemple de petits vaisseaux qui se termineront par une pointe d'accroissement ou un capillaire qui donnera deux ou trois pointes d'accroissement semblables à celles qui sont dessinées dans la figure 5, planche II. Ces extrémités apointées sont formées par une cellule endothéliale possédant une extrémité libre et pointue. Sur les capillaires nouveaux viennent se greffer toutes les cellules endothéliales voisines. Les cellules reliées par des prolongements parfois très longs, pleins et assez gros deviennent ainsi le point de départ de capillaires nouveaux en se soudant à un de ces vaisseaux déjà formés. La figure 4 montre l'apparence de ces longs filaments pleins qui se creuseront plus tard pour laisser passer des globules rouges.

A la droite du dessin, il existe un vaisseau capillaire bien formé, *a*, à la surface duquel des cellules s'attachent comme en *r* et *p*. On voit un long filament attaché au vaisseau et qui se poursuit en *p*, *m*, *n*, où il se termine par une cellule en pointe. Dans son trajet à gauche, en *n*, ce filament possède une certaine épaisseur; des noyaux lui sont accolés; des cellules *d*, *e*, s'y insèrent. Ce long filament deviendra à son tour un vaisseau capillaire anastomosé avec le vaisseau *a* et recevant de lui les globules sanguins qui le parcourront.

Le dernier terme de l'organisation de la cicatrice séro-

séreuse de la plèvre, après l'union des cellules par les filaments anastomotiques de leur protoplasma et la vascularisation, c'est la formation de fibres de tissu conjonctif. Nous l'avons très facilement observée dans la plus grande étendue du tissu cicatriciel, à partir du dixième jour et encore mieux le onzième et le douzième jour. Lorsque les cellules de tissu conjonctif sont vues en long sur une coupe, on observe



FIG. 4. — Vaisseaux de nouvelle formation dans une adhérence costo-pulmonaire produite chez le chien et examinée au 11e jour. (Grossissement de 400 diamètres.)

a, vaisseau capillaire complètement formé avec des cellules endothéliales volumineuses *a* et des cellules qui s'y implantent *r*, *b* et *p*.
d, *f*, *g*, *h*, long filament formé de cellules réunies les unes aux autres, épais en *g*, et qui se termine en *h* par une cellule en pointe.
m, groupe de cellules implantées sur ce filament; *b*, leucocytes.

le long de leur trajet des fibrilles longitudinales ; lorsqu'elles sont coupées en travers elles sont entourées de ces fibrilles. A la suite de l'emploi de la thionine, la couleur des cellules est violet foncé, tandis que les fibres du tissu conjonctif sont violet clair tirant sur le rouge. Les fibres de ce tissu récemment formé sont plus rosées que les mêmes éléments d'ancienne date. Dans les mêmes préparations colorées à l'aide de la thionine, s'il reste des grumeaux ou des filaments de fibrine, ils prennent la couleur verte ou bleu verdâtre. On peut s'assurer ainsi qu'il persiste encore de la fibrine dans

les adhérences datant de dix, onze et douze jours. Il est probable qu'il y en a bien plus longtemps encore si nous en jugeons d'après ce qui se passe chez l'homme ; mais nous avons, pour le moment, arrêté nos expériences sur le chien au douzième jour après l'opération initiale. Il s'est fait aussi, du dixième au douzième jour, dans ce tissu conjonctif nouveau, en même temps que dans la plèvre enflammée, une grande quantité de cellules granuleuses de Ehrlich qui siègent surtout autour des vaisseaux. La thionine les rend très manifestes par la coloration en rouge brun très intense de toutes leurs granulations, tandis que leur noyau central ovoïde est coloré en bleu.

Les réunions pleuro-costales ou lobaires expérimentales sont loin de s'effectuer à l'aide d'un tissu conjonctif homogène disposé comme une membrane continue. La direction des faisceaux de fibres, des cellules et des vaisseaux de la cicatrice est généralement telle que les divers éléments affectent une direction perpendiculaire ou légèrement oblique par rapport au plan de deux séreuses qu'elles unissent. Il y a bien, il est vrai, des anastomoses vasculaires et des faisceaux fibro-cellulaires dans le sens transversal, mais la direction perpendiculaire n'en est pas moins prédominante. De plus, il arrive presque constamment que, par places, et surtout à la périphérie de la cicatrice, ou même dans le point où elle est le plus marquée, des travées vasculo-cellulaires perpendiculaires aux deux séreuses soient isolées les unes des autres. C'est ce que l'on constate aussi très facilement à l'œil nu chez l'homme, où les adhérences pleuro-costales ou lobaires sont souvent filamenteuses, formées de travées fibreuses isolées les unes des autres, plus ou moins longues et plus ou moins serrées les unes contre les autres. Ce fait de l'isolement des travées circonférentielles de l'adhérence s'observe également chez le chien dans nos expériences. Il y a aussi là des bourgeons fibreux qui sont libres, adhérant à la cicatrice par une de leurs extrémités, libres par l'autre entre les deux plèvres. Une inflammation simple, exsudative, fibrineuse ou non, s'observe en même temps sur les plèvres autour de l'adhérence et se poursuit plus ou moins loin.

On rencontrera donc dans la cicatrice, entre les travées

qui sont isolées par une fente, autour de la cicatrice, sur les bourgeons libres et à la surface de la plèvre au voisinage, des traces d'inflammation superficielle et des lésions de cellules endothéliales différentes de ce que nous venons de décrire dans le tissu conjonctif nouveau de l'adhérence.

Ces lésions de l'endothélium sont très intéressantes à étudier, et elles diffèrent totalement de celles que nous avons relatées jusqu'ici. Nous avons, en effet, observé le rôle actif et générateur de tissu que joue l'endothélium dans la cicatrice lorsqu'il se trouve en contact avec de la fibrine et des éléments du sang qui lui fournissaient à la fois un support et des matériaux de nutrition. Mais les cellules endothéliales disposées à la surface des travées conjonctives de la cicatrice, limitant des interstices baignés par un peu de liquide contenant des leucocytes ou à la surface de la plèvre enflammée autour de l'adhérence, sont soumises à des conditions de milieu et de vie toutes différentes. Les cellules de la surface de la plèvre périphérique à l'adhérence se tuméfient et deviennent globuleuses. Elles se redressent, en conservant leur insertion pédiculée sur la plèvre, en même temps que leur extrémité libre se renfle en poire ou en sphère. Le protoplasma de cette partie de la cellule devient réticulé ou tout à fait liquide, de telle sorte que la cellule toujours pédiculée prend la forme d'une vésicule à paroi mince, son noyau étant rejeté à la périphérie comme le noyau et le protoplasma d'une cellule adipeuse qui contiendrait un liquide au lieu de graisse. Une rangée de cellules vésiculeuses sphériques très volumineuses, pédiculisées, peut ainsi remplacer l'endothélium. Entre elles ou à leur base, contre la surface de la séreuse, des cellules endothéliales, relevées ou aplaties, s'accolent à la surface de ces cellules vésiculeuses. Il peut même y avoir plusieurs couches de ces cellules sphériques et creuses superposées à la surface de la plèvre, et elles donnent quelquefois aussi, du côté de la cavité pleurale, insertion à des cellules à pied. Il se fait souvent une multiplication de noyaux dans leur protoplasma, de telle sorte qu'on a affaire alors à une grande lame protoplasmique contenant de 3 à 10 et 15 noyaux au milieu de laquelle il existe une ou deux vacuoles plus ou moins

volumineuses. Dans ces cellules vésiculeuses, on trouve très souvent, sinon toujours, des globules blancs plus ou moins altérés.

Ces cellules vésiculeuses de la surface de la plèvre sont destinées à s'en détacher à un moment donné. Ce qui me fait supposer qu'il en est ainsi, c'est que dans les espaces assez étroits compris entre les faisceaux isolés de l'adhérence devenue fibreuse, on trouve de nombreuses cellules de même nature qui sont libres, totalement globuleuses, sans pédicules, et situées au milieu de globules de pus. Ces cellules libres dans les fentes interfasciculaires de la cicatrice pleuro-costale ou entre les végétations de son pourtour sont tantôt globuleuses, avec du protoplasme réticulé contenant un globule blanc ou des fragments de nucléine ayant appartenu à un noyau de globule blanc, tantôt tout à fait vésiculeuses, avec un ou plusieurs leucocytes contenus dans leur cavité. Souvent aussi on y trouve de grandes cellules encore attachées aux faisceaux ou libres, dont le protoplasme granuleux renferme deux, trois, quatre ou un plus grand nombre de noyaux. Ces grandes cellules, habituellement vésiculeuses, emprisonnent dans leur cavité un ou plusieurs leucocytes polynucléés, le plus souvent réduits à leurs noyaux ou à des fragments de noyaux. Aussi, à l'aspect de ces grandes cellules géantes contenant en leur milieu des corpuscules blancs en voie de dégénérescence, l'hypothèse la plus vraisemblable qui vienne à l'esprit est celle d'une phagocytose des globules blancs par ces grandes cellules endothéliales destinées elles-mêmes à disparaître.

Chez l'homme, dans les adhérences filamenteuses anciennes et épaisses qui unissent la plèvre aux côtes, on trouve entre les faisceaux fibreux, si ces faisceaux sont rapprochés les uns des autres, de grandes cellules endothéliales devenues sphériques, parfois à protoplasma vésiculeux. Si les adhérences filamenteuses sont bien isolées et distantes les unes des autres, les cellules endothéliales sont appliquées et aplaties à la surface des faisceaux comme sur la plèvre normale, ainsi que le montre l'argentation. (*Manuel d'histol. pathol.* de Cornil et Ranvier, 1re édition, p. 736, fig. 281.)

Les adhérences filamenteuses anciennes tassées, membraniformes ou lâches qui unissent la plèvre viscérale et la plèvre costale, peuvent être, sous une influence donnée, ramenées à un état inflammatoire aigu. Ainsi, dans la pneumonie aiguë de l'homme, il se produit, dans ces tissus conjonctifs cicatriciels d'ancienne date, des épanchements considérables de fibrine et de globules blancs avec les microbes de la pneumonie.

Lorsque, chez le chien, le poumon est uni à la plèvre costale par une ligature, toute la région du poumon et de la paroi costale comprise dans la ligature et à son pourtour est le siège d'une inflammation productive assez intense où toutes les cellules des tissus compromis entrent en jeu. C'est ainsi que toute la paroi costale, les muscles intercostaux, le tissu conjonctif adipeux situé entre les muscles et la plèvre pariétale, la plèvre viscérale et le poumon sont atteints. Nous n'avons envisagé jusqu'à ce moment que ce qui se passe dans l'adhérence cicatricielle entre les deux plèvres; nous devons maintenant passer en revue ce qui se passe dans les tissus voisins.

Du côté de la paroi costale, les lésions musculaires consistent dans une inflammation semblable à ce que nous avons décrit, M. Toupet et moi, dans notre travail sur les hématomes des muscles. (*Archives des Sciences médicales* de Jonnesco, Babes et Kalindéro, n° 6, novembre 1896.) Le tissu celluloadipeux compris entre les muscles intercostaux est enflammé de la même façon que celui du grand épiploon dans les adhérences séro-séreuses de l'intestin (voir plus haut). Le tissu conjonctif de la plèvre pariétale et celui de la plèvre viscérale sont très enflammés et montrent la série des hypertrophies et des multiplications des cellules de tissu conjonctif que nous avons mentionnées déjà dans le cours de ce mémoire. Il ne nous reste donc à décrire que ce qui se passe du côté du poumon.

IV. — LÉSIONS DU POUMON AU NIVEAU DES ADHÉRENCES. PNEUMONIE ASEPTIQUE

Les phénomènes observés dans le poumon à la suite d'une ligature serrée qui l'unit à la paroi sont assez complexes. Les

alvéoles sont déformés partiellement et un peu tassés par la compression exercée par le fil qui rapproche de la paroi costale une partie du poumon et l'empêche de se dilater dans l'inspiration. Il en résultera que les parois alvéolaires, au lieu d'être dilatées et de montrer entre elles des cavités de dimension normale, sont revenues sur elles-mêmes et ondulées lorsqu'on les examine sur une coupe. Comme le fil traverse une partie du poumon, il détermine autour de lui une inflammation qui se poursuit dans une partie plus ou moins étendue de l'organe. De plus, le fil a produit, lorsqu'on l'a serré fortement, la déchirure de quelques cloisons pulmonaires; dans les jours suivants, les mouvements et les efforts respiratoires ont pour effet de sectionner aussi des cloisons le long du fil; ces déchirures seront réparées par une cicatrice intra-pulmonaire. Nous aurons donc à examiner, dans le poumon, des lésions de pneumonie qui portent sur le tissu conjonctif des cloisons alvéolaires aussi bien que sur l'endothélium contenu dans les cavités alvéolaires et une cicatrice intra-pulmonaire.

Pneumonie interstitielle. — Le tassement des alvéoles situés au-dessous de la plèvre s'effectue dans tous les sens, mais il a surtout pour effet d'allonger les alvéoles dans un sens perpendiculaire à la surface pleurale. La plupart des alvéoles sous-pleuraux présentent leur grand diamètre perpendiculaire à la plève et un diamètre transversal beaucoup plus petit. La même disposition s'observe lorsqu'on a enlevé une partie superficielle du poumon et qu'on l'a fixé à la plèvre costale par une ligature; c'est ce que nous avions constaté, il y a quatre ans, sur des chiens opérés par M. Tuffier. Les lésions du tissu conjonctif de la paroi des alvéoles chez les chiens où le poumon était fixé à la plèvre costale par M. Tuffier, après ablation partielle du poumon, et chez ceux que nous avons opérés nous-mêmes sont identiques. Ces altérations consistent dans un épaississement fibreux des cloisons alvéolaires dont le tissu conjonctif se continue directement avec le tissu conjonctif de la plèvre pariétale. Cette hypertrophie des cloisons est due à la réplétion des vaisseaux

par le sang, à l'accroissement des cellules de tissu conjonctif préexistantes et à la formation de nouveaux éléments cellulaires. Au bout de dix à douze jours, les cloisons, minces à l'état normal, ont doublé ou triplé d'épaisseur, et il s'est formé, en même temps que de grandes cellules du tissu conjonctif, des fibres nouvelles qui se colorent par la thionine en violet rougeâtre. Cette formation nouvelle de fibres est uniforme sur le parcours d'une cloison ou d'un système de plusieurs cloisons dans une région distante de plusieurs millimètres au-dessous de la plèvre. Souvent, ce tissu conjonctif nouveau affecte la forme de nodules à fibres concentriques autour d'un vaisseau capillaire saillant dans un alvéole. Il en résulte une apparence assez curieuse de saillies arrondies dans l'intérieur d'un alvéole dont la cavité, au lieu d'être sphérique ou polygonale, est réduite à une fente en demi-lune concentrique à cette saillie fibreuse. On trouve au centre de cette dernière un capillaire étroit entouré de fibres conjonctives concentriques séparées par des cellules aplaties dans le même sens que les fibres. La surface de la cavité alvéolaire ainsi rétrécie présente, le long de la cloison et sur le bouton fibreux saillant, des cellules plates endothéliales, et l'intérieur de cette cavité offre quelques leucocytes ou des cellules endothéliales desquamées et devenues sphériques. Cette hypertrophie nodulaire du tissu fibreux des alvéoles s'observe, je le répète, aussi bien dans mes expériences que dans celles de M. Tuffier.

Les lésions inflammatoires portant sur le *contenu des alvéoles* sont multiples. Ce sont, dans la simple congestion récente, la distension des anses capillaires, leur saillie plus prononcée qu'à l'état normal dans l'intérieur des alvéoles, l'hypertrophie et le détachement de la plupart des cellules endothéliales, enfin la présence dans la lumière alvéolaire de globules rouges, de quelques leucocytes et de filaments de fibrine. Les bronchioles respiratoires sont semblablement affectées.

A un degré plus intense de l'inflammation, on constate dans les alvéoles un exsudat fibrineux plus dense, et l'on

voit alors les cellules endothéliales se relever à la surface de l'alvéole, s'en détacher en présentant des formes anguleuses, avec des prolongements ou s'allonger en pointe; elles s'appliquent alors à la surface de l'exsudat fibrineux et pénètrent dans son intérieur; elles peuvent même s'y anastomoser.

Dans d'autres alvéoles dominent les globules de sang et les cellules lymphatiques. Là, les cellules endothéliales se tuméfient, deviennent sphériques et, dans leur protaplasma, on peut voir des globules rouges du sang, ou un leucocyte, ou des fragments de noyaux ayant appartenu à un leucocyte.

Dans les alvéoles les plus rapprochés de la plèvre ou qui lui sont contigus, c'est-à-dire ceux dont les cloisons épaissies et atteintes d'inflammation interstitielle se continuent avec la plèvre également enflammée, les troubles de l'endothélium sont portés à leur maximum. Là en effet, le revêtement endothélial des cloisons, constitué par des cellules à protoplasme très volumineux, contient des noyaux en voie de division directe. Il n'est pas rare que ces cellules appliquées intimement à la surface alvéolaire, contiennent trois, quatre, cinq noyaux ou davantage, noyaux pressés et en grappe, volumineux et clairs; ce sont des plaques protoplasmiques assimilables aux cellules géantes. Dans les alvéoles ainsi tapissés, la lumière contient souvent des cellules analogues détachées de la paroi et devenues globuleuses, ou à protoplasma vésiculeux, de telle sorte qu'on y rencontre aussi des cellules libres contenant plusieurs noyaux; il y a en même temps des cellules plus petites, également sphériques, et des leucocytes.

La section ou les déchirures du poumon causées par le fil à ligature, donnent lieu, au milieu du tissu pulmonaire, à des cicatrices qui reproduisent absolument ce qui se passe dans les plaies du derme cutané. Quatre jours après l'opération, on trouve en plein tissu pulmonaire un trajet comblé par de la fibrine au milieu de laquelle se sont anastomosées des cellules volumineuses de tissu conjonctif, comme dans la figure 3 de la planche I. Les bords de cette cicatrice sont constitués par un tissu conjonctif dense contenant beaucoup de

cellules de nouvelle formation et des vaisseaux. Ceux-ci pénètrent déjà dans la cicatrice au bout de quatre jours.

Nous avions tenté, avec M. le Dr René Marie, de donner à un chien une pneumonie lobaire, en lui injectant dans le poumon de l'exsudat de pneumonie aiguë infectieuse à pneumocoques provenant d'une autopsie. Nous nous étions servis dans ce but d'une seringue à canule tranchante. Ce chien mourut d'infection générale septicémique quatre jours après l'opération. L'entrée de la petite canule se voyait sur la plèvre. Le morceau du poumon, durci dans l'alcool, a permis de faire des coupes comprenant l'entrée et le trajet de la canule dans le poumon. Les préparations ainsi obtenues montraient une inflammation pleurale au niveau du point d'entrée de la canule, puis une cicatrice fibrino-cellulaire très régulière et étroite qui se terminait, du côté de la profondeur du poumon, par une petite cavité anfractueuse, à parois lacérées, pleine de sang coagulé. La canule marquait ainsi son passage par une cicatrice de fibrine parcourue par des cellules anastomosées et quelques vaisseaux. La matière pneumonique injectée dans le poumon s'y était creusée une cavité artificielle en brisant quelques cloisons alvéolaires, et dans cette loge irrégulière, après l'absorption de cette substance injectée, il s'était fait un épanchement et une coagulation sanguine. Le caillot de cet hématome intra-pulmonaire montrait à ses bords de grandes cellules endothéliales qui y pénétraient et quelques vaisseaux capillaires de nouvelle formation.

V. — PNEUMONIE FIBRINEUSE DE L'HOMME

Nous avons essayé en vain de reproduire chez le chien les blocs d'hépatisation fibrineuse lobaire qui sont si caractéristiques dans la pneumonie fibrineuse aiguë lobaire de l'homme.

Après avoir constaté que partout où les cellules de l'endothélium enflammé se trouvent en contact avec un caillot sanguin ou de la fibrine, elles s'hypertrophient, poussent de prolongements anastomotiques qui les unissent, et qu'en dernière analyse elles donnent naissance à des capillaires nou-

veaux, après avoir vu ce processus dans la pleurésie qui accompagne la pneumonie, nous avons supposé qu'il devait en être de même dans l'exsudat fibrineux intra-alvéolaire de la pneumonie aiguë. Notre hypothèse était basée aussi sur ce fait que les cellules plates du revêtement des alvéoles ressemblent beaucoup aux cellules de l'endothélium, et que l'assimilation de ces deux ordres de cellules endothéliales et pulmonaires serait complète si leur mode de réaction était le même vis-à-vis de la fibrine. Nous avons cherché alors si les cellules intra-alvéolaires minces et plates à l'état normal pouvaient se relever, entrer dans l'exsudat fibrineux de la pneumonie aiguë humaine, s'y anastomoser et devenir le point de départ de vaisseaux capillaires nouveaux. Pour le dire tout d'abord, notre hypothèse a été pleinement vérifiée sur les poumons provenant d'autopsies de quatre pneumoniques morts du huitième au onzième jour à partir du début probable de l'inflammation pulmonaire, en prenant pour tel le frisson ou le point de côté initial et la fièvre.

Lorsqu'on examine une large coupe de poumon hépatisé à la suite de l'infection pneumococcique, après coloration à la thionine, on voit que le plus grand nombre des alvéoles est rempli de globules de pus très nombreux au milieu des mailles de fibrilles fibrineuses assez fines. Cependant le long des parois alvéolaires, entre elles et le coagulum fibrineux, il existe quelques cellules volumineuses presque toujours globuleuses et le plus souvent détachées de la paroi. Ces cellules endothéliales n'ont pas de tendance à une organisation ultérieure. Elles n'entrent pas dans la fibrine intra-alvéolaire où elles n'auraient d'ailleurs pas grande chance de lutter pour la vie contre les très nombreux leucocytes qui s'y trouvent. Plus il y a de globules de pus venus à la suite d'une infection bactérienne, moins les cellules endothéliales ont de tendance à s'organiser. Mais dans certains exsudats où il y a un assez grand nombre de globules de pus, on n'en voit pas moins quelques cellules endothéliales allongées avec de longs prolongements ou de forme étoilée.

Par contre, dans un nombre relativement moindre d'alvéoles, on trouve, dans la fibrine, une grande quantité de

cellules endothéliales avec des prolongements multiples et souvent unies les unes aux autres par des filaments anastomotiques. Il existe alors un petit nombre de globules blancs autour d'elles. On peut suivre toutes les modifications des cellules pariétales et leur progression dans la fibrine.

C'est ce que l'on peut voir dans la figure 6 de la planche II, qui représente à un grossissement de 300 diamètres une partie d'un alvéole pulmonaire dans la pneumonie fibrineuse humaine. On voit des cellules qui se détachent de la paroi en ayant une forme anguleuse ou étoilée avec des prolongements qui font que certaines adhèrent d'un côté à la paroi alvéolaire *p*, de l'autre à l'exsudat fibrineux; en *c*, il existe plusieurs cellules qui effectuent cette union; les cellules détachées de la paroi ont de la tendance à s'accoler à la surface du dépôt fibrineux. Elles pénètrent dans son intérieur et s'y ramifient, comme cela se voit en *d* et en *o*.

L'organisation de l'exsudat fibrineux intra-alvéolaire ne s'arrête pas à ce premier degré. Nous y avons constaté la présence de vaisseaux capillaires de nouvelle formation dans trois faits de pneumonie fibrineuse; l'une remontait à une huitaine de jours, chez un vieillard; l'autre à onze jours, et la troisième à une époque un peu plus éloignée, mais mal déterminée, chez un homme atteint antérieurement de quelques nodules tuberculeux anciens.

Dans les préparations histologiques relatives à ces trois faits, nous avons vu les grandes cellules comprises dans la fibrine s'anastomoser en longueur en séries linéaires, accolées en long ou un peu écartées, laissant entre elles une fente capillaire et s'anastamoser avec un vaisseau de la paroi alvéolaire, de façon à se continuer avec lui. Sur la coupe de certains exsudats intra-alvéolaires, ces vaisseaux capillaires nouveaux se montrent soit transversalement sectionnés avec leur lumière bien nette, circulaire, bordée de cellules endothéliales, soit suivant leur longueur avec une bordure caractéristique de longues cellules endothéliales. Les anastomoses de ces vaisseaux avec ceux de la paroi sont très manifestes sur les coupes. Cette vascularisation de l'exsudat intra-alvéolire s'effectue surtout sur un bord de l'alvéole et ne l'atteint

pas tout entier. Ainsi le contenu fibrineux de certains alvéoles présente un ou plusieurs vaisseaux capillaires reliés à l'un des vaisseaux de la paroi, tandis que le reste de l'exsudat montre seulement des cellules anastamosées dans son intérieur et à sa surface. Cette fibrine organisée possède en même temps des leucocytes plus ou moins atrophiés et du pigment brun ou noir sous forme de granulations libres ou encloses dans des leucocytes et dans les grandes cellules endothéliales. Dans certains alvéoles, dont l'exsudat possède des cellules endothéliales formant un réseau et même des capillaires nouveaux, les cellules pigmentées sont très nombreuses et dominantes.

Cette organisation du contenu alvéolaire est relativement rare et discrète dans le poumon observé pendant le décours de la pneumonie. Dans l'immense majorité des alvéoles, la fibrine contient surtout et presque uniquement des globules de pus et de nombreux microbes. La fibrine y devient granuleuse, ainsi que les globules de pus et le tout serait repris par la circulation si la maladie se terminait par résolution.

La formation des vaisseaux et d'un tissu permanent organisé ne s'observe que dans des parties du poumon limitées aux alvéoles sous-pleuraux ou voisins de la plèvre superficielle ou interlobaire, ou autour des cloisons fibreuses interlobulaires ou autour des vaisseaux et bronches qui cheminent au milieu des lobules. C'est en effet dans ces différents points du poumon que l'inflammation du poumon est le plus intense et qu'elle porte sur un tissu conjonctif préexistant et abondant. C'est là aussi que les vaisseaux de nouvelle formation ont le plus de tendance à se montrer et à se propager dans l'exsudat fibrineux intra-alvéolaire.

Nous venons de relater brièvement les résultats que nous avons obtenus dans l'étude histologique de la pneumonie fibrineuse humaine, mais nous nous proposons de revenir avec plus de détails sur cet important sujet en publiant en même temps les dessins qui s'y rapportent.

EXPLICATION DE LA PLANCHE I.

RÉUNION SÉRO-SÉREUSE DE L'INTESTIN.

Fig. 1. — Cellules et fibrine de la réunion séro-séreuse de deux surfaces péritonéales appartenant à deux anses intestinales accolées par une ligature.

s, *s*, surface des deux lames du péritoine opposées; *f*, *f*, *f*. filaments de fibrine colorée en vert; *a*, *b*, *e*, *d*, cellules endothéliales allongées en fuseau, avec des prolongements anastomotiques de leur protoplasma bien visibles entre les cellules *b* et *c*; *g*, globules blancs. (Grossissement de 400 diamètres, obj. apochr. 20 mm. Zeiss; oc. compensateur 4, tube abaissé). Adhérence examinée trois jours après l'opération.

Fig. 2. — Adhérence analogue observée quatre jours après l'opération.

s, *s*, fibrine déposée à la surface des deux péritoines intestinaux opposés; *f*, filaments de fibrine qui les unissent; *a*, *a*, cellules endothéliales très volumineuses voisines de la surface du péritoine; *b*, cellule de même nature très allongée et possédant deux noyaux; *e*, cellule fusiforme moins volumineuse; *g*, *g*, globules blancs. (Grossissement de 300 diamètres.)

Fig. 3. — Cette figure montre les anastomoses des cellules endothéliales entre elles et avec la paroi d'un vaisseau enflammé *v*; la paroi du vaisseau *v*, qui appartient à la couche musculeuse externe de l'intestin, dans un point où elle avait été traumatisée par le fil de la ligature, est couverte de cellules de nouvelle formation. Les cellules qui s'y implantent font partie de la cicatrice formée cinq jours après l'opération.

a, ensemble de trois cellules unies par leurs prolongements; de *e* en *b*, on voit quatre cellules unies de la même façon; la cellule *b* est vue de face; *c*, *d*, deux cellules unies par un très long prolongement l'une avec l'autre et avec le vaisseau; *h*, cellule étoilée unie avec deux cellules fusiformes; *g*, globules blancs. (Grossissement de 400 diamètres.)

Fig. 4. — Cellules endothéliales hypertrophiées au quatrième jour après la ligature et dans la cicatrice fibrineuse.

a, cellule très longue avec quatre prolongements protoplasmiques et trois noyaux qui viennent de se former à la place d'un noyau unique par division directe; *b*, cellule moins grosse à deux noyaux résultant de division directe; *c*, cellule montrant une plaque équatoriale de division indirecte; *d*, cellule avec deux plaques polaires appartenant à une division indirecte (400 diamètres).

Fig. 5. — Cicatrice séro-séreuse complète et vascularisée au bout de six jours.

a, *a*, *a*, cellules de tissu conjonctif appartenant à la couche du péritoine intestinal *p* d'un côté; *t*, tissu conjonctif du péritoine intestinal du côté opposé; *m*, cellules du tissu musculaire lisse de la couche musculaire externe. Les cellules de ce tissu conjonctif péritonéal sont anastomosées par leurs prolongements avec celles de la surface du péritoine *o*, et celles-ci avec les cellules de la cicatrice *c*. On voit dans le tissu cicatriciel intermédiaire aux deux surfaces intestinales des vaisseaux *n*, *v*, dont la paroi, formée de cellules endothéliales et complète, donne attache à des cellules avec de longues anastomoses rectilignes *h*, *h*, qui deviendront elles-mêmes vaso-formatives; *b*, *d*, cellules endothéliales plus petites. Toutes ces cellules forment, par leurs anastomoses entre elles et avec les vaisseaux, un tissu conjonctif. (Grossissement de 200 diamètres; objectif Zeiss 80 mm.; oc. compensateur n. 8.)

Fig. 6. — Tissu de la cicatrice complètement organisé au bout de huit jours, avec des vaisseaux *v*, des cellules étoilées *a*, *b*, *c*, munies de très nombreux prolongements ramifiés, minces, qui les unissent intimement. Ces cellules sont moins gonflées, plus plates qu'au début du processus; *g*, globules blancs.

PLANCHE II. — PLEURÉSIE ET PNEUMONIE

Fig. 1. — Début des lésions de l'endothélium pleural dans la pleurésie.

t, tissu conjonctif enflammé avec de nombreuses cellules transversales *a*; *c*, *c*, cellules endothéliales allongées ou étoilées, qui se sont relevées à la surface de la plèvre et qui siègent dans une couche de fibrine *f*; *g*, globules blancs. (Grossissement de 200 diam.; objectif Zeiss 80 mm.; oc. 8.)

Fig. 2. — Union cellulo-fibrineuse de deux lobes pulmonaires quatre jours après une cautérisation superficielle de la plèvre.

p'' *p*, tissu conjonctif de la membrane pleurale des deux lobes contigus et réunis par le tissu cicatriciel; *f*, *f*, fibrine colorée en vert, qui sert de support aux cellules; *c*, *c*, cellules endothéliales relevées et anastomosées dans la fibrine. On voit de ces cellules comme en *b*, *d*, qui sont unies par de très longs prolongements et qui sont en voie de formation de vaisseaux capillaires; *g*, globules blancs assez nombreux, surtout à la limite de la plèvre, là où a porté la cautérisation. (Grossissement de 200 diamètres; obj. Zeiss 80 mm.; oc. 8.)

Fig. 3. — Exsudat d'une inflammation de la plèvre costale, quatre jours après une costotomie chez un chien.

La fausse membrane fibrineuse s'étend de *a* en *t*. La fibrine y est disposée en couches de fibres parallèles à la surface comme en *f* et *n*, ou en aréoles comme en *m* et *o*; *t*, tissu conjonctif de la plèvre présentant de grandes cellules de ce tissu, *a*, *a*, qui se relèvent comme en *b* pour entrer dans la fibrine qui fait corps avec le tissu conjonctif. Ces grandes cellules entrent dans la fibrine et s'y logent dans toute l'épaisseur de la pseudo-membrane en *c*, *c*, *d*, *g*, *p*; *k*, *k*, globules blancs disséminés dans la fibrine; *a*, couche superficielle de cellules endothéliales devenues pour la plupart sphériques. (Grossissement de 150 diamètres; obj. 80 millim. Zeiss.)

Fig. 4. — Elle représente, à un grossissement de 400 diamètres, la surface de la fausse membrane dessinée dans la figure précédente.

a, cellule endothéliale plate avec un noyau en multiplication directe; *b*, cellule devenue sphérique avec trois noyaux en formation; *c*, cellule de même nature avec deux noyaux; *d* cellule endothéliale relevée avec un noyau en bissac; *g*, globule blanc libre; *g'*, globule blanc dans la fibrine dont on voit les fibres en *f*, et les aréoles en *h*.

Fig. 5. — Formation de vaisseaux capillaires nouveaux dans une fausse membrane fibrineuse datant de sept à huit jours chez l'homme.

De *f* en *t* couche de fibrine; *l*, limite du tissu conjonctif de la plèvre; *b*, *c*, les deux branches d'une anse vasculaire qui émane du tissu conjonctif de la plèvre et dont l'anse renflée en *a* donne naissance à deux branches capillaires *v*, *v'*. Ces deux vaisseaux de nouvelle formation, couverts de cellules endothéliales, se terminent par deux pointes d'accroissement *p*, *p*, appartenant à deux cellules endothéliales de ces capillaires; *d*, *e*, cellules de même nature se relevant à la surface des capillaires nouveaux et envoyant une pointe dans la fibrine; *h*, *h*, cellules endothéliales relevées à la surface du tissu conjonctif de la plèvre et formant une couche qui indique sa limite. (Grossissement de 400 diamètres; obj. apochr. Zeiss 20 mm. oc. compens. 4.)

Fig. 6. — Elle représente une partie d'un alvéole pulmonaire dans une pneumonie fibrineuse aiguë datant de sept à huit jours.

f, *f*, exsudat fibrineux; *p*, paroi de l'alvéole avec ses vaisseaux *v*, *v*; *a*, cellule endothéliale détachee de la paroi; *b*, une cellule de même nature qui adhère à la paroi d'une part et à la fibrine d'autre part; *c*, plusieurs cellules unissant la paroi alvéolaire avec la fibrine; *m*, *n*, cellules de même nature appliquées à la surface de la fibrine et anastomosées; *d*, cellules ramifiées situées dans la fibrine; *o*, deux longues cellules reliées par un prolongement; *g*, globule blanc. (Grossissement de 300 diamètres; obj. Zeiss 80 mm.; oc. 8. tube levé.)

II

DE LA MÉNINGITE SÉREUSE DUE AU PNEUMOCOQUE

Par M. Charles LÉVI

Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU SERVICE ET DU LABORATOIRE DE M. HUTINEL, AUX ENFANTS-ASSISTÉS)

I

La méningite due au pneumocoque est bien connue, aujourd'hui que, depuis le mémoire de M. Netter[1], de nombreuses autopsies sont venues en confirmer l'existence. Mais ce que les auteurs ont décrit comme méningite pneumonique est généralement la méningite avec exsudat fibrinopurulent formant une calotte de pus à la surface des hémisphères. Les nombreuses observations de méningite pneumo-coccique que rapporte Boulay dans sa thèse [2] ont trait à peu près exclusivement à des méningites suppurées.

Cependant notre maître M. Hutinel [3], dans un article sur les méningites à pneumocoques écrit en 1892, après avoir décrit les lésions de la méningite purulente, se demandait « s'il existe dans les méninges, comme dans la plèvre, deux sortes d'inflammations, les unes avec suppuration, les autres sans suppuration. La chose est possible, dit-il, mais n'est rien moins que prouvé. »

Depuis cette époque, des faits ont établi l'existence de « leptoméningites aiguës séreuses « pour employer l'expression de Ziegler [4], c'est-à-dire d'inflammations caracté-

1. Netter. *Archives de médecine*, mars, avril 1887.
2. Boulay, *Th.* Paris, 1894.
3. Hutinel. *Sem. méd.*, 22 juin 1892. Des méningites à pneumocoques et des symptômes méningitiques dans les pneumonies.
4. Ziegler, *Traité d'anat. path. gén. et spéc. et de pathogénèse*, 1883.

risées par un exsudat séreux dans les méninges et les ventricules. C'est là une lésion d'un degré plus intense que l'hypérémie et la congestion, d'un degré moindre que la suppuration.

Tictine, dans un travail sur les méningites typhiques [1], rapporte un cas de méningite séreuse, où il y avait un liquide séreux dans l'espace sous-arachnoïdien et dans les ventricules. Ce liquide donna des cultures de bacille d'Eberth.

L'auteur émet à ce propos l'hypothèse que des fièvres typhoïdes à forme cérébrale suivies de guérison peuvent être des infections typhiques ayant provoqué une méningite séreuse. Il se base pour cela sur ce fait connu « qu'un exsudat séreux [2] contenant une proportion peu considérable de globules de pus a plus de chances de se résorber sans laisser d'adhérences, d'opacités, qu'un exsudat purulent ».

Cependant les deux faits rapportés par l'auteur montrent que les réactions nerveuses observées pendant la vie ne sont pas toujours en relation avec la nature histologique de la méningite. Intenses dans le cas où il n'y eut à l'autopsie qu'une méningite séreuse, ils le furent très peu dans un cas où l'exsudat était purulent.

Pourtant on peut admettre en général que la nature séreuse de l'épanchement révèle l'atténuation de virulence du microbe. Les expériences de Adenot [3] sur des lapins trépanés, qui recevaient dans les méninges des cultures de bacilles typhiques chauffées à 45°, ont montré que ces animaux ne présentaient que l'hypérémie méningée et un peu d'exsudation séreuse quand on les sacrifiait au bout de trois jours.

Tictine [4] par des injections de bacille typhique dans les méninges de spermophiles a vu des lésions séreuses persister à cet état jusqu'au cinquième jour après l'inoculation.

De même que le bacille typhique et que le microbe de la grippe [5], le pneumocoque, qui produit généralement au niveau

1. *Arch. de méd. exp.*, 1er janvier 1894, p. 3.
2. *Ibid.*, p. 10.
3. Adenot, Recherches bactériologiques sur un cas de méningite microbienne. *Arch. méd. exp.*, t. I, 1889, p. 668.
4. Tictine, *loc. cit.*, p. 20.
5. Pfuhl et Walther, *Deutsche med. Woch.*, 6-13 fév. 1896.

des méninges des exsudats fibrino-purulents, peut ne donner lieu qu'à une exsudation de sérosité, comme le montrent les cas suivants, observés à l'hospice des Enfants-Assistés.

OBSERVATION I

BRONCHO-PNEUMONIE A PNEUMOCOQUES, ŒDÈME SÉREUX SOUS-ARACHNOÏDIEN A PNEUMOCOQUES CHEZ UN ENFANT DE TROIS MOIS.

Un enfant, Bl..., Auguste, né le 4 février 1896, entre le 28 avril 1896 à l'hospice des Enfants-Assistés, dans le service de notre maître M. le Dr Hutinel. A son entrée, l'enfant présentait un eczéma généralisé à la face et au corps, de la diarrhée et des vomissements, mais peu de signes pulmonaires. La température normale à l'entrée monte le 2 mai au soir à 38°,2; elle se maintient aux environs de 38° matin et soir jusqu'au 7.

Le 7 mai, à la visite du matin, l'enfant présente quelques signes méningés. On note de l'inégalité pupillaire; (la pupille droite est notablement plus large;) quelques troubles vaso-moteurs, tels que : injection conjonctivale de l'œil gauche et rougeur presque érysipélateuse de la joue de ce côté, enfin de la raideur de la nuque.

Dans la journée du 7, la température monte de 38° à 39°,4. L'enfant n'a pas eu de convulsions généralisées, mais des convulsions attirant en haut les globes oculaires. On n'a pas noté de strabisme.

L'enfant meurt le 7 mai, à 4 heures et demie du soir, son poids de 4kil,400 était tombé à 3kil,800. Avant la mort, du sang d'une veine ensemencé sur gélose et bouillon resta aseptique.

L'*autopsie* nous montra les lésions suivantes :

Aux *poumons*, on note des deux côtés quelques points de broncho-pneumonie hémorrhagique aux bords postérieurs, mais à la coupe on ne voit pas sourdre de pus. Il n'y a pas trace de tuberculose.

Au *cœur*, il n'y a à noter que quelques gros caillots cruoriques, surtout dans les oreillettes. L'artère pulmonaire renferme un caillot fibrineux mou.

Le *foie* et la *rate* n'ont rien n'anormal.

Les *reins* présentent quelques petits infarctus uratiques; il n'y a pas de thrombose rénale.

L'*estomac* et l'*intestin* n'ont pas de lésions apparentes.

Mais l'intérêt de l'autopsie est dans l'examen du cerveau, que nous avons fait avec soin à cause des accidents méningés, que l'enfant avait présentés pendant la vie, et sur lesquels notre maître, M. Hutinel, avait appelé notre attention.

Les *sinus* ne sont pas thrombosés. Il y a seulement quelques caillots

agoniques dans le sinus longitudinal supérieur; les autres sinus sont gorgés de sang. De même la congestion est intense dans les veines de la convexité de l'encéphale qui sont très dilatées.

Sous l'arachnoïde il y a un exsudat très abondant, surtout dans les parties déclives de la convexité. Cet exsudat, constitué par un liquide épais, fibrineux, mais non purulent, donne à l'encéphale une teinte grisâtre et louche.

Il y a peu de chose à noter à la base et au niveau du cervelet.

A la coupe, la substance cérébrale paraît normale. Le liquide intraventriculaire n'est pas notablement augmenté.

En somme, les lésions macroscopiques observées du côté de l'encéphale ont consisté en un *œdème abondant séro-fibrineux sous-arachnoïdien*, et *une congestion intense*, prédominant à la convexité, comme cela s'observe en général dans les lésions infectieuses, à cause de l'apport plus facile des germes à la surface du cerveau (Quincke).

Des *ensemencements* ont été faits deux heures après la mort avec les différents liquides, qui se sont montrés stériles sur les milieux ordinaires, gélose et bouillon. Il en a été ainsi pour le *sang du cœur*, le *liquide céphalo-rachidien*, le sang du sinus longitudinal supérieur, celui des veines cérébrales, les tissus du foie et de la rate. Mais un centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, inoculé au dos d'une souris, l'a tuée en quatre jours, et à l'autopsie nous avons trouvé du pneumocoque en abondance dans le sang du cœur, et dans le pus de l'abcès formé au niveau de l'injection. On doit donc conclure que ce liquide, malgré son apparente stérilité due à l'imperfection de nos milieux de culture, contenait en réalité des pneumocoques, sans doute peu abondants, et peu virulents aussi, puisque la souris n'a été tuée qu'après quatre jours.

On voit donc combien est nécessaire l'inoculation à la souris au point de vue de la recherche du pneumocoque, et que, dans les cas où elle n'a pas été pratiquée, on n'est pas en droit de conclure à l'absence de microbes et à la nature toxique des accidents par le seul fait de la stérilité des cultures.

Les *coupes histologiques* et les colorations des microbes dans ces coupes sont venues nous confirmer dans l'idée qu'on avait affaire à un cas de pneumococcie généralisée aux enveloppes du cerveau.

Voici résumés les résultats de ces coupes histo-bactériologiques.

Des *coupes des poumons* en pleine broncho-pneumonie, coupes colorées les unes par l'aurantia, les autres par le picrocarmin, ont montré l'existence d'une broncho-pneumonie fortement hémorrhagique. On y voit des bronches épaissies, et les vaisseaux dans les parois bronchiques sont remplis de sang. Il y a aussi du sang dans la cavité de certaines des bronches; dans d'autres prédominent les leucocytes. Les vaisseaux périlobulaires sont très congestionnés. Les alvéoles sont remplis de détritus épithéliaux et de globules blancs.

Des colorations par la méthode de Weigert nous ont montré de nombreux *pneumocoques* disséminés. On en voit même dans les parois des vaisseaux et des bronches. Ils sont nettement lancéolés et encapsulés.

Les coupes de la *rate* colorées à l'aurantia ont une teinte jaune d'or, tellement y sont nombreux les foyers hémorrhagiques.

Les vaisseaux des travées sont très épaissis et remplis de fibrine.

Les colorations au Weigert ont montré de nombreux *pneumocoques* dans le tissu splénique et même dans les parois des vaisseaux qui sont très épaissis et scléreux.

Le *foie* est à peu près normal. Les cellules hépatiques sont bien colorées ; les noyaux sont normaux. Il y a peu de congestion, et pas de dégénérescence graisseuse.

Les *reins* présentent des lésions cellulaires et vasculaires. Les cellules des tubes contournés sont mal limitées, granuleuses; leur noyau se colore mal. En certains points, existe une agglomération de petites cellules rondes.

Les vaisseaux ont des parois un peu épaissies.

Passons maintenant à l'étude histologique de l'*encéphale* et des *méninges*, sur des fragments pris au niveau de la convexité, au contact de la grande scissure inter-hémisphérique.

De petits cubes comprenant les méninges, l'espace sous-arachnoïdien et la partie corticale voisine du cerveau ont été, après durcissement de quelques jours dans le liquide de Müller, puis d'une semaine dans de l'alcool de plus en plus fort, inclus dans la paraffine.

Des coupes traitées pendant quelques heures par le picro-carmin faible et ensuite par l'hématoxyline montrent des méninges épaissies, et surtout un élargissement notable de l'espace sous-arachnoïdien rempli de fibrine, entre les mailles de laquelle se voient des leucocytes. Dans cet espace en outre, on note la présence de nombreux vaisseaux, volumineux et gorgés de sang. Le tissu cérébral de la corticalité semble œdématié et présente un aspect réticulé que n'ont pas les couches plus profondes. Un exsudat abondant et des vaisseaux dilatés se voient dans les sillons entre les circonvolutions.

Des colorations des coupes par la méthode de Weigert montrent

quelques diplocoques lancéolés, ayant bien l'aspect de *pneumocoques*, disséminés dans l'exsudat arachnoïdien, dans les vaisseaux et dans la substance corticale. Nulle part on ne les voit agglomérés.

En résumé, il existait des pneumocoques nombreux dans les poumons, la rate, plus rares dans les méninges et l'encéphale, où ils avaient donné lieu à un abondant exsudat séreux.

Dans l'observation que nous venons de relater, la lésion caractéristique, qui fut un œdème sous-arachnoïdien, rappelle ce qu'on a décrit au cours d'entérites de l'enfance sous le nom de *maladie hydrocéphaloïde de Marshall-Hall*[1], et dont les symptômes sont au début des signes d'excitation, puis du coma dû à la compression de l'écorce cérébrale par l'épanchement. Il est très vraisemblable que dans ces cas comme dans le nôtre, c'est à une lésion de nature infectieuse qu'on a affaire.

A côté de cette observation d'œdème cérébral ou d'hydrocéphalie externe à pneumocoques, nous citerons le cas suivant, où il existait en outre une notable hydrocéphalie ventriculaire, comme on l'observe quelquefois dans la méningite tuberculeuse.

OBSERVATION II

ŒDÈME SOUS-ARACHNOÏDIEN ET HYDROCÉPHALIE VENTRICULAIRE A PNEUMOCOQUES AU COURS D'UNE BRONCHO-PNEUMONIE DOUBLE[2].

Une enfant chétive V..., Angèle, née le 9 avril 1895, entre à l'âge de six mois et demi à l'hospice des Enfants-Assistés, dans le service de M. Hutinel. Cette enfant, qui pèse 4 kilos et demi, est atteinte de broncho-pneumonie et présente un certain nombre d'abcès cutanés à staphylocoque doré.

A *l'autopsie*, faite le 30 octobre 1895, on trouva une *broncho-pneumonie* mamelonnée du poumon droit et du lobe inférieur du poumon gauche.

Le *foie* est un foie gras, infectieux.

1. Wertheimber, Jahrb. f. Kinderheilkunde — alte Reihe — IV Bd. I. Heft, p. 43.

2. Cette observation nous a été obligeamment communiquée par notre collègue Kuss.

La *rate* est de volume normal.

Il existe une *hydrocéphalie ventriculaire* très marquée Les deux ventricules latéraux sont notablement distendus par le liquide. Il y a aussi une grande quantité de liquide séreux sous l'arachnoïde à la convexité.

Le *canal rachidien* renferme plus de liquide que normalement.

Cette hydrocéphalie n'avait pas donné de signes cliniques nets, ou du moins ces signes s'étaient confondus dans le coma des derniers jours.

Les *examens bactériologiques*, faits une heure et demie après la mort, ont donné les résultats suivants :

Le *sang du cœur*, ensemencé largement sur bouillon et agar est resté stérile.

Les *poumons* donnèrent, le gauche, des colonies assez grosses, irrégulières, blanches, et des colonies fines, punctiformes, translucides, bleuâtres, formées toutes deux d'un coccus ne prenant pas le Gram.

Le poumon droit donna sur agar uniquement les colonies fines, formées du même coccus, qui est resté indéterminé.

Il n'y avait pas de pneumocoque, qui n'a pas poussé, peut-être étouffé par les autres bactéries.

L'épreuve par la souris n'a pas été pratiquée.

Avec le tissu de la *rate*, on obtint des cultures en gouttes de rosée d'un diplocoque prenant le Gram et ressemblant tout à fait au *pneumocoque*.

Le *liquide hydrocéphalique*, ensemencé largement sur bouillon devint trouble le surlendemain et, examiné sur lamelles, il montra de petits diplocoques, colorés au Gram, semblables à ceux de la rate et disposés par endroits en courtes chaînettes. Les réensemencements faits le 2 novembre sont restés stériles.

En résumé nous pouvons dire que malgré l'absence de la confirmation qu'aurait donnée l'inoculation à la souris, l'aspect des cultures et les examens sur lamelles ont été suffisamment nets pour qu'on puisse affirmer l'existence du pneumocoque, agent producteur de l'hydrocéphalie externe et interne.

Ces deux observations nous montrent les deux formes de la méningite séreuse à pneumocoques. Dans l'une, l'épanchement s'est fait uniquement à l'extérieur sous forme d'œdème sous-arachnoïdien, tandis que dans l'autre il y a eu à la fois œdème sous-arachnoïdien et notable hydrocéphalie ventriculaire.

II

Nous avons essayé de reproduire expérimentalement, chez le lapin, des lésions analogues avec un pneumocoque peu virulent.

A un lapin à qui nous avions d'abord sans résultat injecté sous la dure-mère, après trépanation, une culture de pneumocoque maintenue quelque temps à la température de 50°, nous avons, trois semaines plus tard, quand l'animal avait eu le temps de se remettre du choc opératoire, injecté sous la dure-mère par l'orifice précédemment pratiqué 1 cc. de culture en bouillon de pneumocoque. Cette culture était au 3e jour, et provenait du sang du cœur de la souris tuée par l'injection du liquide céphalo-rachidien de notre premier malade. La souris n'étant morte qu'après quatre jours, il devait s'agir là d'un pneumocoque peu virulent, même après le passage par cet animal.

Le lapin, qui n'avait présenté aucun trouble notable, est trouvé mort le matin, trois jours après l'injection. La tête était contracturée un peu en opisthotonos, indiquant que l'animal avait pu avoir quelques accidents méningitiques, et probablement même des convulsions généralisées.

A l'autopsie, les méninges ne présentaient pas d'exsudat purulent, mais seulement de la congestion, surtout aux parties déclives. Les ensemencements du sang du sinus, du sang du cœur, et du liquide céphalo-rachidien donnèrent des cultures de pneumocoque. Des coupes du cerveau et des méninges, colorées par la méthode de Weigert, montrèrent seulement un petit nombre de microbes, siégeant surtout dans les sillons et dans les gaines lymphatiques périvasculaires à ce niveau.

Cette expérience prouvait aussi que nous avions inoculé un microbe peu virulent qui avait mis trois jours à tuer le lapin au lieu de 24 ou au plus 48 heures, comme dans les expériences de M. Netter [1], et qui n'avait pas donné lieu à un

1. Netter, *Arch. méd.*, mars-avril 1887.

exsudat sanguinolent et purulent, mais à une simple congestion et une légère exsudation. Nous n'avons pas observé dans ces expériences d'hydrocéphalie ventriculaire.

III

Déjà, bien avant les études bactériologiques, on avait noté des lésions de ce genre à l'autopsie des pneumoniques morts après avoir présenté des phénomènes cérébraux. Grisolle avait signalé, au cours de la pneumonie, six cas d'exsudation séreuse intra-ventriculaire. Briquet avait noté dans trois cas de la congestion méningée. Durand-Fardel[1] avait vu chez les vieillards quatre fois de l'injection de la pie-mère et de l'augmentation de la sérosité. Surugue[2], dans sa thèse, rapporte un cas d'injection méningée sans exsudation (obs. II), un cas d'épaisissement et d'état trouble des méninges avec de la congestion vasculaire (obs. III). — Enfin un cas d'œdème et de congestion méningée observée au cours d'une pneumonie suppurée (obs. VIII). — Plus récemment, on a observé quelques faits de ce genre, où l'examen bactériologique a démontré l'existence du pneumocoque. Weichselbaum[3] a vu un cas d'exsudation séro-fibrineuse surtout sur l'hémisphère gauche et un léger louche dans le reste des méninges. Quincke[4], dans un travail sur la méningite séreuse, signale rapidement la pneumonie comme cause possible. M. Grasset[5] a vu dans un cas un exsudat fibrineux à pneumocoques; enfin Dominici[6] et Griffon[7] ont présenté à la Société anatomique des cerveaux où l'on constatait soit de la sérosité louche dans l'espace sous-arachnoïdien, soit de la leptoméningite fibrineuse. Il s'agissait dans un cas d'une pneumococcie généralisée ayant donné lieu à des symptômes nerveux, et en particulier à de l'hémiplégie, et dans l'autre

1. Durand-Fardel, *Maladies des vieillards*, p. 489.
2. Surugue, *Th.* Paris, 1875.
3. Weichselbaum, *Wiener klin. Woch.*, 1888.
4. Quincke, Uber Meningitis serosa, in *Sammlung Kin. Voch.* Leipzig, 1893, n° 67, p. 655-094.
5. Grasset, *Sem. méd.*, 7 mars 1894. Pneumococcie méningée.
6. Dominici, *Soc. anat.*, 15 novembre 1895.
7. Grffon, *Soc. anat.*, 17 avril 1896.

une pneumococcie généralisée ayant amené du délire, de la contracture des membres et de la nuque, de la carphologie, enfin du coma. Ces observations, qui à notre connaissance sont peu nombreuses, viennent s'ajouter à la nôtre pour confirmer l'existence d'une *méningite séreuse à pneumocoques*.

A certains de ces faits, on pourrait peut-être objecter que la mort rapide du malade n'a pas donné au pus le temps de se former. Mais il y a des cas de méningite purulente pneumococcique où l'évolution s'est faite aussi rapidement, en moins de vingt-quatre heures, témoin le cas de M. Ferraud[1] observé chez un enfant de six semaines.

C'est donc plutôt à l'idée d'une infection atténuée qu'il faut se rattacher, et à ce point de vue on pourrait admettre avec M. Grasset[2] trois degrés de lésions caractérisés par :

1° *Des troubles circulatoires et une légère exsudation*, comme nous l'avons observé chez un enfant d'un an et demi qui eut une broncho-pneumonie double à pneumocoques avec exsudat purulent dans une des plèvres, et qui présenta, quelques heures avant la mort, des contractures des membres supérieurs et des convulsions des globes oculaires;

2° *Un exsudat séreux ou séro-fibrineux*, comme dans nos observations relatées plus haut. C'est la forme inflammatoire de Huguenin[3], par opposition à la précédente qu'il appelle hyperémique;

3° *La suppuration*, comme c'est la règle.

La première lésion et très probablement la seconde sont susceptibles de régression, tandis qu'on comprend que dans la dernière, où les leucocytes ont dégénéré en globules de pus, la *restitutio ad integrum* soit impossible.

Des faits, analogues au nôtre, pourraient peut-être expliquer dans certains cas ce qui se passe du côté des méninges au cours des pneumonies à forme méningitique, qui sont souvent suivies de guérison lorsqu'elles frappent des enfants plus âgés, partant plus résistants au pneumocoque. Nous ne

1. Ferraud, *Méd. mod.*, 8 juillet 1896. De la méningite à pneumocoques.
2. *Loc. cit.*
3. Huguenin, Entzündungen des Gehirns und seiner Haute, in *Ziemssen' Handb. der spec. Path. us Ther.* Bd. XI — 13.453 ff., 482.

voulons pas cependant nier l'existence de phénomènes cérébraux dus aux toxines pneumoniques, comme les observations de Belfanti[1], Bergé[2], Auscher[3], Claisse[4], semblent en démontrer la réalité. Pourtant, ces observations ne sont pas toutes concluantes. Dans celle de Bergé, l'ensemencement sur gélose a seul été pratiqué; l'inoculation à la souris, réactif par excellence du pneumocoque, n'a pas été faite, et nous avons vu par notre cas combien elle était nécessaire avant de conclure à la stérilité du liquide céphalo-rachidien. L'observation de Claisse n'est pas passible de la même objection; cependant il y manque encore une recherche dont l'importance a été bien démontrée à propos de la grippe dans un récent mémoire de Pfuhl et Walther[5]; nous voulons parler de la recherche des microbes dans les coupes du cerveau. Ces auteurs ont observé des cas qui, vu la stérilité des cultures, auraient été étiquetés pseudo-méningites grippales, et qui présentaient cependant des microbes nombreux à l'examen histo-bactériologique des coupes. Par conséquent, avant de mettre les lésions observées sur le compte des toxines, il faudra avoir fait, outre l'ensemencement sur les divers milieux, l'inoculation aux animaux réactifs et la recherche des microbes dans les coupes. Nous sommes persuadés qu'on verra ainsi, comme l'a dit récemment Romme[6], qu'à côté des cas indéniables où l'action des toxines vasodilatatrices peut seule être mise en cause, il y en a d'autres, et non les moins nombreux, où le microbe agit par sa présence, transporté par voie sanguine au niveau de l'encéphale. C'est probablement à une infection métastatique de ce genre, plutôt qu'à une action des toxines, que doivent être attribués les phénomènes méningés intenses que M. Hutinel a observés dans un cas qui a servi de point de départ à la clinique que nous avons citée plus haut[7]. La précocité des accidents céré-

1. Belfanti, *Rif. med.*, 1890.
2. Bergé, Pseudo-méningite pneumonique. *Bull. de la Soc. Anat.*, avril 1893, p. 294.
3. Auscher, cité in Hutinel. *Sem. méd.*, 22 juin 1892.
4. P. Claisse, Un cas de pseudo-méningite. *Presse méd.*, 6 janvier 1894.
5. Pfuhl et Walther, *D. Med. Woch.*, 6 et 13 fév. 1896, n° 6 et 7.
6. Romme, Le Méningisme. Rev. crit. *Presse méd.*, 25 avril 1896.
7 Hutinel, *Sem. méd.*, *loc. cit.*

braux, survenus chez un enfant de onze ans avant l'apparition de signes pulmonaires appréciables, leur persistance pendant six jours, sont plutôt en faveur d'une action directe du pneumocoque qui a dû, dans ce cas, donner lieu à des lésions analogues à celles que nous avons surprises à leur plein stade de développement dans notre autopsie.

En somme, il doit se passer pour le pneumocoque ce qui est aujourd'hui démontré pour le microbe de Pfeiffer. A côté des cas où l'œdème séreux et l'hyperémie de la pie-mère sont dus uniquement aux toxines, comme dans les faits de Krannhals[1], relatifs à la grippe, il y en a d'autres où ces mêmes lésions relèvent de la présence du microbe, comme dans les observations de Pfuhl et Walther[2].

Le pneumocoque peut donc produire des lésions séreuses analogues en tout point à celles qu'on a décrites dans la grippe (Pfuhl et Walther) et dans la fièvre typhoïde (Tictine). Probablement aussi le bactérium coli, qui peut produire des méningites purulentes métastatiques, comme Heubner[3] en a observé un cas probant chez un enfant atteint d'infection intestinale, peut produire aussi des méningites séreuses. Les toxines du microbe, fabriquées en abondance au niveau de l'intestin, sont sans doute plus souvent à mettre en cause que celles des autres microbes; mais souvent aussi les accidents nerveux doivent avoir pour agent la bactérie elle-même. Si ces faits venaient à être démontrés, la pathogénie des convulsions, et autres accidents nerveux que l'on observe au cours des diarrhées infectieuses, s'en trouverait singulièrement éclairée. Malheureusement cette recherche a des difficultés spéciales pour le B. coli. Pour que les faits soient concluants, il faudrait que l'autopsie et les ensemencements aient été faits aussitôt après la mort, car on sait que, surtout dans les cas où l'épithélium intestinal est lésé et où le microbe prolifère déjà dans l'intestin pendant la vie, il envahit rapidement l'économie après la mort et même aux dernières heures de l'agonie[4].

1. Krannhals, *Deutsche Arch. f. Klin. med.*, 20 décembre 1894, V, LIV, p. 89.
2. Pfuhl et Walter, *loc. cit.*
3. Heubner, *Ueber septische Infectionen in sauglings Alter*. Comm. à Soc. méd. de charité de Berlin, in *Berl. Klin. Woch.*, 1895, n° 27, 594.
4. Achard et Phulpin, *Arch. méd. Exp.*, janv. 1895.

IV

Les méningites séreuses, d'origine infectieuse, dont l'existence paraît bien établie aujourd'hui, n'ont pas de *symptomatologie* spéciale. Quincke[1] avait prétendu que la fièvre y était peu élevée, les contractures peu marquées; mais ces signes différentiels n'ont pas grande valeur, car on voit dans les faits rapportés par Tictine que les symptômes furent plus intenses une fois qu'il s'agissait de méningite séreuse que l'autre fois où on avait affaire à un épanchement purulent. L'apyrexie n'est pas non plus un signe de valeur, car si la température resta peu élevée (38°) chez notre premier malade, elle ne le fut pas davantage chez un petit malade de six semaines, soigné par M. Ferrand[2], et qui avait une méningite purulente. Cette apyrexie, jointe au peu d'intensité des autres symptômes méningés, montre combien est difficile le diagnosticde la méningite aiguë du premier âge où les troubles psychiques manquent et où l'absence de localisations rend malaisée la juste appréciation des phénomènes. D'ailleurs la méningite à pneumocoques, séreuse ou purulente, est chose rare avant l'âge de quatre mois. Nous n'en connaissons que deux cas, l'un de M. Netter[3], où la transmission se fit de la mère au fœtus, l'autre de M. Ferrand[4], que nous avons cité plus haut. Notre cas (obs. I), observé chez un enfant de trois mois, vient s'ajouter aux deux précédents.

Les méningites séreuses à pneumocoques, intéressantes pour l'anatomo-pathologiste, le sont donc aussi pour le clinicien, qui ne devra pas toujours, en présence de phénomènes méningitiques au cours d'une pneumonie, croire à une méningite purulente fatalement mortelle. Le départ est certainement difficile à faire, lorsque le malade guérit, entre les cas imputables aux toxines et ceux qui relèvent de l'action d'un microbe atténué dans sa virulence. Peut-être, dans ces cir-

1. Quincke, *Loc. cit.*
2. Ferrand, *Méd. mod.*, 8 juillet 1896.
3. Netter, Soc. biol.. 1889.
4. *Loc. cit.*

constances, la ponction lombaire, que l'on pratique assez souvent sans danger en Allemagne, pourrait-elle rendre service, à la condition qu'on ne néglige pas l'inoculation du liquide à l'animal. La souris inoculée dans ces conditions meurt toujours lorsque le liquide renferme des pneumocoques; elle pourrait mourir intoxiquée par un liquide ne contenant que des toxines pneumoniques sans microbes, mais, dans ce cas, on ne retrouverait pas à son autopsie, dans son sang et ses viscères, du pneumocoque réinoculable en série. Enfin il peut arriver, si le liquide ne renferme que des toxines pneumoniques, que l'animal survive. Dans ce cas on pourrait peut-être démontrer la présence de ces toxines dans le liquide injecté par l'espèce d'immunisation qu'elles peuvent procurer contre l'injection de microbes virulents. A ce propos nous rappellerons le fait suivant, qu'il nous a été donné d'observer.

A l'autopsie d'un lapin, qui avait reçu sous la dure-mère quatre injections de culture de pneumocoque tuée par un séjour assez prolongé à l'étuve à 60°, et qui était mort en quinze jours après avoir perdu un quart de son poids, nous avons recueilli du liquide céphalo-rachidien. Ensemencé sur milieux ordinaires, ce liquide ne donne pas de cultures de pneumocoque. Inoculé à une souris le 18 juin à la dose de 5 centimètres cubes, il ne tue pas cet animal. Cette même souris fut injectée le 24 juin avec le liquide céphalo-rachidien, ayant donné des cultures de pneumocoque; le 26, elle reçut encore sous la peau du ventre 7 centimètres cubes d'une culture en bouillon faite avec ce même liquide céphalo-rachidien le 29, une culture en bouillon faite avec des parcelles de cerveau ayant donné lieu à une abondante prolifération de pneumocoques, et ayant tué en vingt-quatre heures une autre souris témoin; notre souris résista, et le 6 juillet, nous lui fîmes une injection de 2 centimètres cubes de culture de pneumocoque sous la peau du dos. Elle finit par succomber le 8 au soir; et les ensemencements du sang du cœur, et du foie donnèrent du pneumocoque. Il est évident pour nous que, pour que la souris, d'ordinaire si sensible à l'inoculation de quelques gouttes de liquide contenant des pneumocoques,

ait pu résister à trois inoculations à dose élevée, et n'ait succombé qu'à la quatrième, il avait dû se faire une sorte d'immunisation passagère par le fait de la première injection.

Donc le liquide injecté devait renfermer des produits d'élaboration du microbe et, nous le répétons, cette sorte d'immunisation obtenue ainsi contre des injections virulentes serait peut-être un moyen de démontrer la présence dans le liquide céphalo-rachidien de produits toxiques du pneumocoque.

Une dernière question se pose à propos de ces méningites séreuses curables. Ne pourraient-elles pas, comme Quincke[1] l'a prétendu, être la cause *d'hydrocéphalies persistantes* ou d'autres *encéphalopathies chroniques scléreuses* (Filatow)? C'est là un fait difficile à démontrer, mais que cependant des observations ultérieures pourront probablement établir.

V

Conclusions. — 1° Les faits que nous venons d'exposer nous montrent qu'il existe des méningites pneumococciques caractérisées par un simple *exsudat séreux* entre les méninges et une forte congestion vasculaire. Ces lésions, d'origine infectieuse, peuvent être dues quelquefois à des toxines microbiennes (pseudo-méningites), mais souvent elles sont fonction de la présence des microbes eux-mêmes, et à ce point de vue le pneumocoque peut agir comme le bacille typhique[2], le microbe de la grippe[3], le streptocoque[4], et probablement aussi le bactérium coli.

2° Ces méningites peuvent être susceptibles de régression comme les lésions toxiques; elles traduisent en général une infection atténuée, que la phagocytose peut arriver à vaincre, tandis que les exsudats purulents traduisent la victoire des microbes sur les phagocytes dégénérés en globules de pus. Il est probable que certains faits d'accidents méningés curables

1. Quincke, *Loc. cit.*
2. Tictine, *loc. cit.*
3. Pfuhl et Walther, *loc. cit.*
4. Ch. Lévi, Soc. anat., 9 octobre 1896, *Infection streptococcique des méninges au cours de l'érysipèle du nouveau-né.*

(méningisme pneumonique) se rattachent à des lésions de cette nature.

3° Il ne suffit pas pour affirmer la stérilité du liquide céphalo-rachidien de faire des ensemencements sur les milieux ordinaires. Un pneumocoque de faible vitalité peut ne pas y pousser alors que l'inoculation à la souris en démontrera l'existence.

Dans les cas où cette inoculation resterait négative, on pourrait peut-être prouver que les accidents étaient dus à des toxines par l'espèce d'immunisation qu'elles peuvent conférer à la souris à l'égard d'injections virulentes.

4° Ces lésions peuvent laisser des reliquats et être probablement cause quelquefois d'hydrocéphalies persistantes ou de scléroses cérébrales.

III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES ALTÉRATIONS HISTOLOGIQUES DU FOIE ET DU REIN PRODUITES PAR LES TOXINES TUBERCULEUSES (*tuberculine*)

Par M. le Dr G. CARRIÈRE
Chef de clinique médicale à la Faculté de Bordeaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE M. LE PROFESSEUR COYNE)

C'est un fait universellement admis de nos jours que le bacille de Koch ne fait pas que du tubercule : il est presque au même degré un agent provocateur de stéatose, de dégénérescences cellulaires diverses et de scléroses, comme l'ont prouvé les examens histologiques des viscères des tuberculeux. Il y a longtemps déjà qu'on connaît le foie gras des phtisiques : Chauffard en a fait une étude complète. Hanot et Lauth les premiers ont fait intervenir la toxine du bacille de Koch dans la genèse de ces lésions.

Depuis longtemps aussi on connaît les rapports de la néphrite avec la phtisie pulmonaire. Rayer, en 1840, y consacrait un chapitre tout entier ; Coffin, Daunic et Du Pasquier en ont fait dans ces dernières années le sujet de leurs thèses. Leredde, en 1895, a étudié avec soin, dans un travail publié dans les *Archives de médecine expérimentale*, les nécroses viscérales dans la tuberculose humaine.

Mais, si ces lésions sont à l'heure actuelle parfaitement connues, les causes qui les produisent sont encore indéterminées et l'on doit se demander si c'est le bacille de Koch ou

ses toxines qui les produisent. Nous avons déjà vu quelle était l'opinion de Hanot et Lauth à ce sujet. Coffin attribuait la néphrite des tuberculeux au traumatisme bacillaire direct des épithéliums du rein ; mais les auteurs n'ont en général rien trouvé dans ces cas (Leredde), et les travaux de Borrel ont démontré que le bacille de Koch ne peut former dans le rein que la granulation tuberculeuse.

Il est donc probable que les lésions qui nous occupent sont le résultat d'une intoxication et qu'elles sont dues à l'action des toxines tuberculeuses sur les cellules du foie ou des reins.

Des faits nombreux semblent le prouver. Grancher et Martin, Arloing, Rodet et Courmont, Enriquez et Daunic ont observé, *in anima vili*, des cas de néphrites à la suite d'injections de tuberculine. Chez l'homme des résultats analogues ont été observés à la suite du traitement par la lymphe de Koch. Chauffard, Boinet et Jeannel en ont rapporté des exemples probants.

C'est pour vérifier ces hypothèses que nous avons entrepris ces recherches. Elles ont porté sur 9 cobayes et 11 lapins.

Ces animaux ont tous reçu des injections de tuberculine provenant de l'Institut Pasteur.

Les uns ont reçu dans le tissu cellulaire sous-cutané, les veines, les plèvres ou le péritoine, d'assez fortes doses de tuberculine brute : ils mouraient en trois semaines, un mois, un mois et demi.

Les autres recevaient chaque jour de faibles doses de tuberculine brute ou diluée d'après les mêmes procédés. Quelques-uns sont morts ; les autres ont été sacrifiés au bout de 4, 6 ou 7 mois.

Les pièces qui ont fait le sujet de nos recherches histologiques étaient placées immédiatement après la mort dans une solution aqueuse de sublimé à saturation. On les y laissait 24 heures, après quoi on les plaçait pendant 24 heures dans de l'eau acidulée d'acide acétique pour enlever les précipités de sublimé. Les unes étaient alors placées dans l'alcool ; les autres, destinées à la recherche des dégénérescences graisseuses ou amyloïdes, étaient placées dans une solution de

gomme. Les premières étaient ensuite incluses dans la paraffine puis coupées, et les coupes colorées par les procédés à la cochenille aqueuse-éosine ou cochenille aqueuse et acide picrique qu'a décrits notre excellent maître et ami M. le professeur agrégé Auché. Quelques-unes étaient colorées par l'hématoxyline ou le picro-carmin.

Les secondes, incluses à la gomme, étaient coupées puis traitées par l'acide osmique et le picro-carmin ou par le violet de méthylène. Nous avons pu de la sorte faire porter nos recherches sur un grand nombre de préparations, et voici les résultats auxquels elles nous ont conduit.

LÉSIONS HISTOLOGIQUES DU FOIE

Le foie des animaux qui ont subi les injections de tuberculine présente un aspect macroscopique qui varie suivant que la mort a été rapide ou tardive.

Chez les animaux qui ont reçu des doses massives et chez ceux à qui on a injecté la tuberculine dans les séreuses (plèvre, péritoine) ou dans les veines, le foie est très volumineux, il a augmenté de poids d'une façon très notable. La consistance en est molle et le parenchyme hépatique, devenu très friable, se déchire au moindre effort.

D'une coloration rouge brun il renferme une grande quantité d'un sang noir et visqueux qui suinte abondamment sur les sections que l'on y pratique.

Le foie des sujets dont la mort a été lente, et qui ont vécu pendant cinq à six mois, recevant chaque jour 1, 2 ou 3 c.c. de produits solubles, présente un aspect différent. Il est moins volumineux que dans le cas précédent; sa coloration est plus pâle et sa consistance plus résistante.

Sur les préparations destinées à l'étude histologique on constate que la topographie lobulaire n'est pas sensiblement modifiée. Dans un cas cependant où une injection massive fut faite dans le torrent circulatoire, on trouva une dissémination irrégulière des lésions ne permettant plus de reconnaître la structure habituelle et lobulaire du foie. C'est là un fait exceptionnel.

On trouve cependant, de distance en distance, des îlots qui se distinguent des parties avoisinantes par ce fait qu'ils sont colorés d'une façon moins énergique et qu'ils ont un aspect trouble. Ces îlots situés à la périphérie du lobule forment une sorte de couronne irrégulière autour de l'espace de Kiernan. Leurs dimensions varient suivant les cas. On les trouve surtout sur les coupes de foies provenant d'animaux soumis à l'intoxication chronique par la tuberculine.

Au niveau de ces plaques la radiation trabéculaire est moins nette que dans les parties voisines ; les capillaires sont rétrécis, comprimés par les cellules augmentées de volume et comme tuméfiées.

Nous étudierons avec plus de détails dans un instant les lésions cellulaires que l'on y rencontre.

Au centre des lobules la radiation trabéculaire est au contraire très marquée ; les capillaires à ce niveau sont dilatés et par suite de cette dilatation les cellules hépatiques des travées sont aplaties, comprimées. On observe même parfois des ruptures trabéculaires faisant communiquer l'un avec l'autre deux capillaires intra-lobulaires voisins.

Le tissu conjonctif inter-lobulaire n'est pas sensiblement augmenté. On constate cependant que, dans les cas où les animaux ont été soumis pendant longtemps aux injections, il existe une infiltration légère mais appréciable du tissu conjonctif par des cellules embryonnaires arrondies. Cette infiltration prédomine au niveau des espaces de Kiernan et plus particulièrement autour des artères hépatiques et de la veine porte.

La veine porte est généralement dilatée, gorgée de sang ; mais ses tuniques et son endothélium sont généralement sains. Dans quelques cas très rares (série I, n° 4) où la mort fut prompte après injection de doses assez fortes de tuberculine, l'endothélium proliféré en certains points avait desquamé en d'autres.

La veine sus-hépatique présente des lésions analogues : mais l'endothélium a toujours été intact.

Les capillaires intra-lobulaires présentent quelques particularités que nous avons déjà partiellement signalées. C'est

ainsi que nous avons vu qu'au centre des lobules ils étaient élargis, dilatés, tandis qu'à la périphérie ils étaient quasi fissuraires.

Nous avons vu également que souvent les trabécules rompues, déchirées faisaient communiquer deux capillaires voisins: il en résulte la production de petits foyers d'hémorrhagies interstitielles. Ces derniers s'observent surtout à la suite des injections massives et intra-veineuses. On n'en trouve pas chez les animaux qui n'ont reçu que de faibles doses pendant longtemps.

L'artère hépatique est toujours dilatée et renferme du sang en abondance; mais là ne se bornent point ses lésions. La tunique interne est souvent épaissie, l'endothélium a proliféré en certains endroits. Par places, il s'est détaché de la paroi et on le trouve condensé, rétracté, ratatiné, oblitérant la lumière du vaisseau. D'autres fois, l'endothélium n'a ni proliféré ni desquamé, mais les cellules qui le composent sont volumineuses, tuméfiées et leur noyau peu coloré. Toutes ces altérations artérielles sont surtout marquées chez les sujets soumis aux injections intra-veineuses.

Dans les cas, au contraire, où les injections ont été poursuivies pendant longtemps à faibles doses, c'est à la périphérie de l'artère que prédominent les lésions : il s'agit alors de périartérite vulgaire, mais en général peu prononcée.

Les canalicules biliaires sont absolument sains.

L'état de la cellule hépatique mérite de nous arrêter un peu plus longtemps.

Les cellules qui se trouvent dans les îlots troubles périportaux sont augmentées de volume et leurs contours sont à peine marqués. Leur protoplasma est granuleux, trouble, peu coloré par l'acide picrique ou l'éosine. Leur noyau volumineux a des contours mal limités, parfois irréguliers ; ils renferment un grand nombre de granulations peu énergiquement colorées par le carmin, la cochenille ou l'hématoxyline.

Au centre du lobule hépatique, les lésions ne sont plus les mêmes. Les cellules sont petites, aplaties, irrégulières dans leur forme. Leur contour est toujours très marqué,

surtout dans les préparations colorées par la cochenille et l'acide picrique : il semble que chaque cellule ait une paroi propre, véritable membrane enveloppante, en général très marquée.

Le protoplasma cellulaire est constitué par des granulations de dimensions variables qui se colorent énergiquement.

Lorsque les lésions sont plus avancées, le protoplasma au lieu d'être uniformément réparti dans l'intérieur de la cellule semble se condenser à sa périphérie. Le noyau est situé au milieu d'une zone claire plus ou moins étendue, véritable vacuole périnucléaire. Il est néanmoins réuni au protoplasma par de fins tractus granuleux. Si les lésions sont plus prononcées encore, on ne trouve plus qu'un mince liséré protoplasmique relié au noyau central par les mêmes filaments granuleux. La cellule à ce moment-là a un aspect véritablement spongieux ; c'est un véritable squelette cellulaire.

Les noyaux présentent des altérations variables suivant les cas. Dans les préparations colorées par la cochenille-éosine, la cochenille et l'acide picrique, on constate que les noyaux sont petits, irréguliers de forme et comme atrophiés. Plus ou moins énergiquement imprégnés par les colorants nucléaires, ils ont des contours assez bien limités en général.

Les altérations nucléaires sont surtout intéressantes à étudier sur les coupes traitées par le violet de méthyle ; on peut suivre alors pas à pas l'évolution de ces lésions. A l'état normal, le noyau de la cellule hépatique coloré de cette manière est constitué par une accumulation de granulations très condensées limitées par un contour très net. Dans nos préparations, on constate que les granulations nucléaires se raréfient tout d'abord au point qu'on pourrait les compter : certains noyaux n'en renferment plus qu'une ou deux, mais les contours du noyau sont encore bien marqués et réguliers.

En d'autres points, au contraire, la limite du noyau se fragmente en granules plus ou moins volumineux qui se distinguent des granulations centrales par leur volume et leur coloration plus énergique. Le noyau n'est plus repré-

senté alors que par un petit amas d'un nombre variable de granulations.

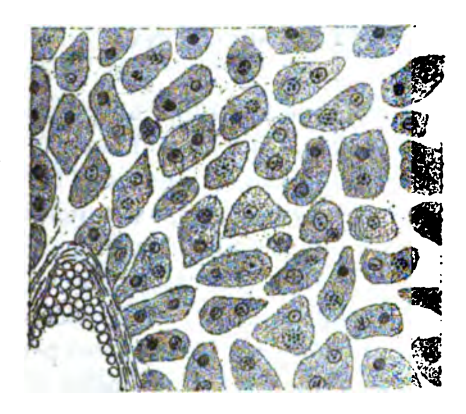
A un stade plus avancé, ces granulations ne prennent plus que très légèrement le violet de méthyle, elles sont pâles, à peine teintées par le réactif colorant.

Dans quelques cas, les granulations nucléolaires après s'être raréfiées se condensent à la périphérie, formant une couronne disposée sur un seul rang autour d'un nucléole central qui fait souvent défaut.

On retrouvera les différentes altérations que nous venons de décrire sur les figures ci-jointes.



Différents stades de nécrose des cellules hépatiques (demi-schématique).



Foie. Étude de la dégénérescence nucléaire. Reichert, oc 7 obj. 4.

Sur les préparations traitées par le violet de méthyle, il ne nous a jamais été possible de retrouver la moindre trace de substance amyloïde même sur les coupes de foie des animaux soumis pendant longtemps aux expériences.

Sur les préparations traitées par l'acide osmique, nous n'avons jamais constaté de dégénérescence graisseuse bien

marquée. C'est à peine si quelques cellules renfermaient une émulsion de petites granulations ocre.

Résumons-nous. On trouve dans le foie des animaux soumis aux injections de tuberculine les altérations suivantes :

a) Tuméfaction trouble des cellules de la périphérie du lobule, surtout dans les cas où les doses de tuberculine ont été assez élevées.

b) Nécrose spéciale des éléments cellulaires centro-lobulaires caractérisée par la fragmentation et l'état réticulé, vacuolaire du protoplasma et la dégénérescence fragmentaire et granuleuse des noyaux.

c) Lésions endothéliales de la veine porte dans les cas où la tuberculine a été injectée à fortes doses et dans les veines.

d) Vaso-dilatation des capillaires centro-lobulaires et foyers d'hémorrhagies interstitielles.

e) Endartérite dans les cas où la tuberculine a été injectée à forte dose; périartérite légère dans le cas contraire.

f) Absence d'infiltration graisseuse ou amyloïde.

EXAMEN DES REINS

L'aspect macroscopique des reins ne présente guère de particularité remarquable. Chez les animaux qui sont morts ou ont été tués à la suite d'injections assez fortes de tuberculine, on trouve les reins volumineux, congestionnés. A la coupe, il s'écoule du sang en abondance. La couche corticale est hyperémiée, la zone papillaire pâle.

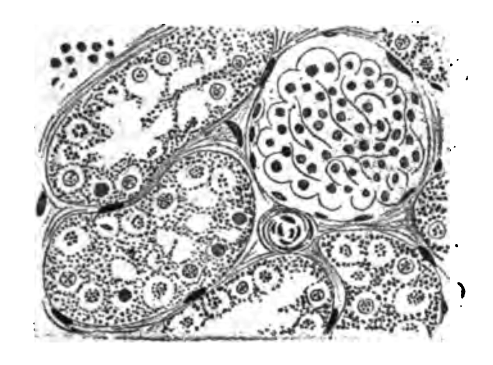
Dans le cas, au contraire, où l'expérience a duré longtemps et où de faibles doses ont été injectées pendant quatre, cinq et six mois, les reins sont petits, pâles et sur la coupe on ne constate rien d'anormal.

L'examen histologique nous offre des particularités plus intéressantes.

Les glomérules de Malpighi sont très volumineux, tuméfiés. Le paquet glomérulaire distend la capsule : parfois cependant, il reste un espace clair et vide en forme de croissant très délié où se trouvent quelques cellules endothéliales desquamées.

On note au niveau des glomérules une prolifération nucléaire bien marquée; ces noyaux, peu volumineux, arrondis, sont toujours énergiquement colorés.

La capsule de Bowman est ordinairement saine, mais on observe souvent que l'endothélium qui la tapisse est tuméfié



Rein. Lésions glomérulaires et lésions des tubes contournés.
Reichert obj. 7. oc V.

et les noyaux des cellules qui le composent à peine colorés. Chez les animaux longtemps en expérience, on observe une périglomérulite légère. La capsule est épaissie, infiltrée par des leucocytes qui rayonnent autour d'elle en pénétrant entre les tubes avoisinants.



Différents stades de la nécrose des épithéliums des Tubuli contorti
(demi-schématique.)

Quand les injections sont faites au contraire à forte dose, on observe la dilatation du paquet vasculaire glomérulaire. Sous l'influence de cette distension hyperémique on trouve parfois des ruptures vasculaires et le sang se répand entre le glomérule et la capsule.

La lumière des tubuli contorti est très souvent oblitérée. Les cellules qui les tapissent sont en effet considérablement

augmentées de volume, tuméfiées. A ce stade, le noyau est encore bien coloré quoique plus pâle qu'à l'état normal, et le protoplasma granuleux remplit uniformément la cellule.

Dans d'autres tubes, les cellules sont encore tuméfiées, mais leur protoplasma est formé de granulations plus rares et moins énergiquement colorées par l'éosine ou l'acide picrique. Le noyau est encore à peu près sain, cependant au lieu d'être uniformément coloré par la cochenille ou l'hématoxyline, il semble formé par un amas de granulations circonscrites par une membrane bien colorée.

A côté de ces éléments on en trouve d'autres où les granulations protoplasmiques semblent se condenser à la périphérie de la cellule, laissant au centre une vacuole périnucléaire plus ou moins étendue. Le noyau n'est plus formé, dans ces cellules, que par six, dix ou quinze granulations bien colorées, mais qui ne semblent plus limitées par la membrane enveloppante ci-dessus décrite. Les contours de la cellule ainsi atteinte sont encore très marqués; mais à côté d'elle, on en trouve d'autres où le sommet de la cellule, la partie qui regarde la cavité du tube, est abrasé plus ou moins profondément comme si le protoplasma cellulaire s'émiettait en ce point. La cavité du tube contourné est alors remplie par des granulations protoplasmiques produits de la désintégration cellulaire. Elles peuvent oblitérer complètement la lumière du tube ou se disposer en un réticulum granuleux à mailles plus ou moins larges. On trouve parfois au milieu d'elles quelques débris granuleux des noyaux des cellules détruites. Quelques tubes contournés en effet ne sont plus tapissés que par quelques rares cellules épithéliales, toutes les autres ont desquamé et l'on n'en trouve plus que des vestiges de-ci de-là, sous forme de granulations protoplasmiques encore adhérentes à la paroi propre du tube.

Les tubes qui constituent la branche descendante de Henle sont le plus souvent oblitérés plus ou moins complètement par les débris protoplasmiques des cellules de tubes contournés. Quant aux cellules qui les tapissent, elles sont simplement tuméfiées et leurs noyaux sont assez mal colorés en quelques points.

Les cellules de la branche ascendante de Henle présentent des lésions histologiques absolument identiques à celles des tubuli contorti, mais moins prononcées et moins étendues que ces dernières. La lumière de ces tubes est oblitérée plus ou moins complètement par un réticulum granuleux.

Les cellules épithéliales qui tapissent les tubes droits et les tubes collecteurs sont gonflées et tuméfiées par places. Quelques-uns de ces canaux sont oblitérés par des cylindres granuleux avec quelques globules de sang.

Les vaisseaux qu'on rencontre dans le parenchyme rénal sont toujours énormément distendus dans les cas où l'on a injecté des doses assez fortes de tuberculine; c'est surtout au niveau de l'artère glomérulaire afférente, qu'on observe ces lésions. Elle est souvent déchirée, rompue; il en résulte la formation d'un petit foyer d'hémorrhagie interstitielle.

Chez les sujets qui ont été soumis aux injections répétées de faibles doses longtemps poursuivies, les lésions artérielles sont tout autres. L'endothélium artériel est parfois tuméfié, parfois proliféré, et les cellules qui le composent disposées sur plusieurs couches. Quelquefois enfin, l'endothélium desquame et tombe dans la cavité de l'artère.

Assez souvent aussi, nous avons observé l'infiltration embryonnaire périartérielle, véritable périartérite plus ou moins prononcée suivant les cas.

Le tissu conjonctif interstitiel est ordinairement sain. Néanmoins, dans les cas où l'expérience a été prolongée, on observe un très léger degré d'infiltration embryonnaire prédominant autour du glomérule et autour des artères et dissociant par places les tubes urinifères. C'est surtout à la périphérie, sous la capsule fibreuse du rein qu'on observe cette infiltration embryonnaire.

Sur les coupes traitées par le violet de méthylène, nous n'avons jamais observé de dégénérescence amyloïde.

Sur celles qui ont été traitées par l'acide osmique, nous n'avons jamais trouvé de dégénérescence graisseuse.

En résumé, voici le tableau des lésions que nous avons observées :

a) Hypérémie glomérulaire ou glomérulite de plus en plus

prononcée à mesure que l'expérience dure plus longtemps;

b) Tuméfaction et nécrose des cellules épithéliales des tubuli contorti et des tubes ascendants de Henle. Cette nécrose comme celle de la cellule hépatique est caractérisée par la dégénérescence fragmentaire et vacuolaire du protoplasma et la désintégration fragmentaire du noyau.

c) Tuméfaction simple de l'épithélium du revêtement des autres tubes qui sont souvent obstrués par des cylindres granuleux;

d) Endartérite légère, hypérémie, hémorrhagies interstitielles chez les animaux soumis à l'injection de fortes doses; périartérite légère chez ceux qui ont reçu pendant longtemps de faibles doses;

e) On ne trouve ni dégénérescence graisseuse, ni infiltration amyloïde.

CONCLUSIONS

La tuberculine renferme donc des substances qui sont susceptibles d'entraîner des modifications profondes dans la structure du foie et des reins.

Ces substances semblent surtout produire dans les cellules du foie et dans les épithéliums sécréteurs du rein un état nécrosique spécial[1] caractérisé par la désintégration fragmentaire des noyaux et la dégénérescence vacuolaire et granuleuse du protoplasma; ces lésions sont surtout prononcées quand l'expérience a duré longtemps. Elles produisent à fortes doses des lésions d'endartérite et d'endophlébite; à faibles doses et longtemps prolongées des lésions de périartérite.

Jamais nous n'avons observé la dégénérescence graisseuse, ni la dégénérescence amyloïde.

Dans un prochain travail nous essaierons de savoir si ces deux dernières variétés de lésions peuvent être reproduites expérimentalement par les toxines renfermées dans le corps du bacille de Koch, ou si elles sont l'œuvre de microbes associés ou de leurs produits de sécrétions.

1. Il ne s'agit point ici d'altérations cellulaires dues aux réactifs employés, car, sur des coupes de foie et de reins d'animaux sains traitées par le même procédé, jamais nous n'avons observé de lésions analogues.

IV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

CORPS ÉTRANGERS FIBREUX DES ARTICULATIONS

PAR MM.

A. BERTHIER et **C. SIEUR**

Médecin-major, répétiteur d'histologie à l'école du service de santé militaire.

Médecin-major, répétiteur de chirurgie à l'école du service de santé militaire.

PLANCHE III

Si les travaux publiés ces dernières années sur les affections des articulations en général ont élucidé l'origine de certains corps étrangers articulaires, il nous semble que la pathogénie des corps fibreux est encore très obscure. A ce titre il nous a paru intéressant de publier l'observation suivante.

Le nommé L....., ouvrier forgeron, incorporé depuis trois mois seulement dans un régiment d'infanterie de la garnison de Lyon, entre dans notre service à l'hôpital Desgenettes pour une affection du cou-de-pied gauche le 6 février 1895.

Cet homme nous raconte qu'il y a près de 3 ans, en mars 1892, il a eu le pied gauche pris entre deux plaques de tôle du poids de 120 à 150 kilogs. Dégagé immédiatement par ses camarades, il n'était atteint d'aucune fracture et ne conserva de son accident qu'une légère entorse dont quelques jours de repos et des frictions à l'alcool camphré eurent vite raison. Il reprit donc rapidement son travail, jusqu'en juin 1892, époque à laquelle il vit son pied enfler peu à peu ; il ressentit *quelques craquements* pendant la marche et

put constater au niveau de la face antérieure du cou-de-pied, siège maximum de la douleur, la sensation de *petits grains* fuyant sous le doigt.

Depuis cette époque, c'est-à-dire depuis tantôt 3 ans, il a vu ainsi son cou-de-pied subir à intervalles plus ou moins éloignés, et presque toujours à la suite d'un excès de fatigue, des phénomènes inflammatoires que le repos et quelques révulsifs suffisaient à faire disparaître, du moins en partie. A chaque poussée, en effet, le malade remarquait que les mouvements d'extension et de flexion du pied devenaient de plus en plus gênés et que cette gêne coïncidait avec une tuméfaction qui occupait la moitié antéro-externe du cou-de-pied et allait en augmentant progressivement.

Incorporé en novembre 1894, il ne tarde pas à voir tous les accidents reparaître avec une intensité plus grande sous l'influence des premiers exercices de marche et de gymnastique. Le cou-de-pied est le siège d'un gonflement très marqué et la douleur est telle que le malade ne peut marcher qu'en boîtant et en appuyant simplement la pointe du pied à terre. Admis à l'infirmerie, on lui immobilise le pied dans une gouttière et localement on applique à diverses reprises sur la face antérieure de l'articulation tibio-tarsienne des badigeonnages à la teinture d'iode et de nombreuses pointes de feu.

Au bout d'un mois, l'état du pied étant sensiblement le même, le malade est évacué sur l'hôpital Desgenettes où il entre le 6 février 1895.

Lorsqu'on examine l'articulation tibio-tarsienne gauche, on constate, dans sa partie antéro-externe, immédiatement en arrière du ligament annulaire antérieur du tarse et dans la zone qui correspond exactement au passage des tendons de l'extenseur commun des orteils, une tuméfaction dépassant de 1 à 2 centimètres le bord supérieur du ligament annulaire et descendant en bas, en s'étalant davantage, jusqu'au voisinage de la tête de l'astragale. La largeur maxima de la tuméfaction prise dans le sens transversal est d'environ 3 à 4 centimètres.

A son niveau la peau porte les traces des nombreux

révulsifs qui y ont été successivement appliqués, mais elle n'offre aucune inflammation ni altération spéciale pouvant se rattacher à l'existence de la tumeur, qui en est indépendante et semble occuper la gaine de l'extenseur commun, allongée le long des tendons qui disparaissent au milieu d'elle et lui donnent ainsi un aspect légèrement ondulé. La tuméfaction se fixe nettement par la contraction des muscles et est passible d'un léger déplacement ou plutôt d'un certain plissement dans le sens de l'action des tendons. Quant à ses caractères propres, elle est irréductible, élastique, mais non fluctuante et ne donne en aucun point la sensation de froissement ou de crépitation que l'on trouve dans les synovites à grains riziformes. La gaine du jambier antérieur paraît aussi être le siège d'un léger gonflement ; mais ce gonflement est loin de revêtir la netteté de celui qui nous semble exister du côté de la gaine de l'extenseur commun. Les autres gaines du cou-de-pied, tant internes qu'externes, sont absolument indemnes.

Quant à l'articulation tibio-tarsienne, ses parties osseuses ne sont ni tuméfiées, ni douloureuses et le choc talonnier ne réveille absolument aucune douleur. La cavité articulaire n'est le siège d'aucun épanchement, attendu qu'il n'existe aucune tuméfaction au niveau des gouttières rétro-malléolaires, et que d'ailleurs le malade nous affirme n'avoir jamais vu enfler que la partie antéro-externe du cou-de-pied.

D'autre part une lésion de la gaine de l'extenseur commun est suffisante pour expliquer l'entrave apportée aux mouvements de flexion et d'extension. Il nous restait donc à nous demander à quelle variété de synovite nous avions affaire.

L'absence d'antécédents rhumatismaux, vénériens ou syphilitiques, l'existence par contre, chez la mère et une sœur du malade, d'accidents pulmonaires fréquemment répétés, jointes à la marche et aux caractères de l'affection devaient nous faire pencher en faveur d'une synovite chronique primitive de l'extenseur commun. Au début, sous l'influence du traumatisme, l'affection avait pu être simplement

inflammatoire et donner lieu aux crépitations, à la douleur, et à la gêne éprouvées par le blessé. Plus tard au contraire, sous l'influence d'une prédisposition héréditaire et indépendamment de toute lésion tuberculeuse pulmonaire ou autre, l'affection s'était modifiée et avait revêtu les caractères d'une synovite fongueuse.

Dans ces conditions, en présence de l'échec des moyens thérapeutiques employés jusqu'alors et de l'intérêt qu'il y avait pour le sujet à s'opposer à l'envahissement de l'articulation tibio-tarsienne, nous nous décidâmes à intervenir chirurgicalement.

Après avoir pris toutes les précautions antiseptiques, utiles en pareil cas, et anesthésié localement la région à l'aide d'une traînée de cocaïne au centième, nous pratiquons à l'union du quart externe avec les trois quarts internes de la face antérieure du cou-de-pied une incision ayant son grand axe parallèle à l'axe du membre. Après séparation des tissus aponévrotiques, il nous est facile de constater que la gaine de l'extenseur commun est indemne. En revanche, la portion correspondante de la synoviale et du ligament antérieur de l'articulation tibio-tarsienne est refoulée au travers des lèvres de la plaie par une masse arrondie et élastique siégeant dans l'articulation elle-même. En effet la synoviale ouverte, nous nous trouvons en présence d'une tumeur d'aspect gris rosé, dure et résistante. La partie qui fait hernie a le volume d'une cerise, est dépourvue de toute adhérence avec la synoviale et paraît se prolonger en avant de l'interligne articulaire vers la partie supérieure du col de l'astragale et la malléole interne.

L'ouverture synoviale ayant été agrandie et le pied mis dans la flexion forcée pour relâcher les parties molles, on peut à l'aide d'une pince à griffe amener au dehors une masse ayant 3 centimètres de longueur sur 3 centimètres de large et 1 centimètre et demi d'épaisseur. Elle est lisse et unie par sa face profonde en rapport avec la partie antérieure de l'articulation; sa face antérieure est au contraire sillonnée de gouttières dans lesquelles se logent les tendons de l'extenseur après refoulement de la capsule et de la synoviale

articulaire. Totalement indépendante du squelette, elle n'a de rapport qu'avec la face profonde de la synoviale à laquelle la rattache un mince pédicule fibreux, ayant à peine le volume d'une sonde cannelée et possédant des vaisseaux dans son intérieur. Arrivé sur la face supérieure de la tumeur, ce pédicule donne naissance à cinq prolongements très résistants qui vont se perdre sur la périphérie de la tumeur en suivant les gouttières déjà signalées. Le corps étranger offre ainsi par sa face antérieure un aspect lobulé dû à la pression exercée sur cette face par les tendons extenseurs, tandis que la face profonde est restée lisse et unie, s'étant moulée sur la partie antérieure de l'articulation.

Les extrémités articulaires sont absolument indemnes; le cartilage est sain. Seule la synoviale est peut-être un peu épaissie dans les parties qui se trouvent en contact avec la tumeur, mais elle ne porte pas les traces d'une inflammation bien vive. Du reste la quantité de synovie, qui s'est écoulée par l'incision, est absolument négligeable et le liquide synovial a tous ses caractères habituels.

Après avoir fait une hémostase complète la synoviale est suturée au catgut; un second plan réunit l'aponévrose et le ligament antérieur; un troisième plan,au crin de Florence, ferme complètement la plaie cutanée. Pansement modérément compressif et immobilisation du pied dans une gouttière plâtrée.

Malgré l'apparition d'une angine herpétique survenue deux jours après, la réunion de la plaie se fit par première intention.

Au bout d'un mois le malade était autorisé à se lever, l'articulation tibio-tarsienne n'ayant été le siège d'aucun phénomène réactionnel. Comme le membre présentait un certain degré d'atrophie déjà nettement appréciable au moment de l'opération, on fit pendant deux mois du massage et de l'électrisation des masses musculaires.

Revu au mois d'août, six mois après l'opération, l'opéré ne se plaint d'aucune douleur; l'articulation du cou-de-pied est absolument indemne et les mouvements d'extension et de flexion ont récupéré toute leur amplitude.

Sans nous arrêter sur l'intérêt clinique présenté par le corps étranger que nous avons enlevé et dont la disposition anatomique explique l'erreur de diagnostic à laquelle il a donné lieu, nous tenons surtout à insister sur son évolution et sa constitution histologique.

Il n'est évidemment pas douteux qu'il faille rattacher au traumatisme subi en 1892 par notre opéré l'origine de son affection. Au cours de la contusion subie par le dos du pied et de l'entorse qui en a été la conséquence, un fragment du squelette malléolaire ou astragalien a dû être arraché. Ce fragment resté en rapport avec la synoviale et la capsule articulaire a été par la suite roulé par les frottements des tendons du fléchisseur commun, ce qui nous explique les *craquements* et la sensation de *grains mobiles*, ressentis dès le début par le malade; et, comme va nous l'apprendre l'examen histologique, il a subi des transformations régressives et s'est enveloppé de tissu fibreux.

Le corps étranger est de forme irrégulièrement ovoïde ; il mesure 3 centimètres suivant son plus grand diamètre, 1 centim. 1/2 en épaisseur. Sa surface est lisse, d'une dureté fibreuse. Il présente en certains points une consistance relativement molle. Les parties de consistance fibreuse ont un aspect nacré; sur les autres points, la teinte est grise ou brun-rougeâtre.

A la section, la masse, divisée par son milieu, crie sous le scalpel. La surface de section est grise avec un pointillé rouge. Certaines parties sont plus claires, de teinte blanchâtre. Si l'on gratte la surface de section avec un scalpel, les parties les plus molles donnent un exsudat graisseux, jaunâtre; les parties de consistance fibreuse sont sèches et ne donnent rien par le râclage.

Un des morceaux a été fixé dans le liquide de Müller et l'autre a été fixé par l'alcool. Des coupes nombreuses ont été faites, intéressant toute l'épaisseur du corps étranger, et à différents niveaux.

Si on examine à un faible grossissement une préparation colorée à l'éosine hématoxylique, le tissu apparaît composé partie de tissu fibreux, et partie de tissu épithélioïde.

La disposition du tissu fibreux ressort vivement, grâce à la belle teinte lilas que lui a donnée le réactif; sa distribution est très irrégulière.

Les zones épithélioïdes, teintées en rouge, occupent la plus grande étendue de la préparation. Elles sont découpées par les travées fibreuses qui les pénètrent en formant un réseau plus ou moins épais, souvent assez délié pour qu'on le distingue à peine à un grossissement faible. On voit aussi un grand nombre de cellules géantes. Les vaisseaux qui irriguent le tissu sont nombreux et généralement cerclés d'un épais anneau fibreux (fig. 1, planche III).

Nous allons étudier analytiquement chacun des éléments constitutifs : les cellules géantes, les cellules épithélioïdes, le tissu fibreux, les vaisseaux.

Les cellules géantes se présentent sous des aspects divers et quant à leur forme, et quant à leur étendue. Le plus souvent irrégulièrement arrondies ou ovalaires, elles peuvent aussi être très allongées, en bandelettes. Les noyaux sont nombreux, formant des groupements irréguliers qui occupent tout ou partie de l'élément. La masse protoplasmique, granuleuse, est colorée en rouge par l'éosine hématoxylique et fournit des pans irréguliers autour des amas de noyaux. Les bords des cellules géantes ont généralement une disposition anguleuse; ils sont festonnés, et en regard des échancrures on trouve de petits myéloplaxes ou des cellules isolées (fig. 2 et 3, planche III).

Ces grandes cellules ont la forme et la structure de myéloplaxes. On en voit dans presque tous les points, mais seulement dans les zones épithélioïdes. La disposition de ces myéloplaxes est comme s'ils étaient en voie de fragmentation. Ils s'émiettent pour ainsi dire, mettant en liberté des éléments cellulaires qui se distinguent des autres cellules épithélioïdes par leur plus petit volume, leur coloration plus intense, mais qui semblent destinés à subir ultérieurement des modifications régressives.

Les parties épithélioïdes constituent des îlots ou même de véritables nappes plus ou moins pénétrées par le tissu conjonctif; elles sont formées de cellules polyédriques par

pression réciproque, qui mesurent en moyenne un centième de millimètre. Leur noyau est volumineux, arrondi ou ovoïde. Leur protoplasma est teinté en rouge. Ces cellules épithélioïdes n'ont pas partout la même structure. Beaucoup ont subi la dégénérescence granulo-graisseuse (fig. 4 et 5, planche III).

Dans les parties dégénérées, les cellules sont augmentées de volume. Leur diamètre varie de 2 à 3 centièmes de millimètre. Beaucoup ont une forme vésiculeuse. Elles se colorent très mal. Leur protoplasma est grossièrement granuleux, et contient de petites gouttelettes réfringentes; il se colore en rose par l'éosine hématoxylique au lieu de la belle teinte rouge prise par le protoplasma des autres éléments épithélioïdes non encore dégénérés. Cette dégénérescence granulo-graisseuse est absolument complète dans un grand îlot. Elle est surtout bien mise en évidence sur des coupes qui ont été plongées dans une solution d'acide osmique. Toutes les cellules de l'îlot sont colorées en noir foncé.

Le tissu fibreux constitue une partie du corps étranger. Sa distribution est très irrégulière. Très développé dans la zone de surface, il parcourt la coupe en tous sens, se disposant en nappes étendues ou en travées d'épaisseur variable, parfois très déliées, qui isolent les éléments épithélioïdes. Sur certains points, le tissu fibreux se localise presque exclusivement autour des vaisseaux sanguins, leur formant un manchon épais.

Le corps fibreux est richement vascularisé. Les vaisseaux sont nombreux dans les parties épithélioïdes, rares dans les parties scléreuses. Ils ont généralement une tunique fibreuse très épaisse et pour quelques-uns la tunique interne est manifestement le siège d'endartérite.

Nous sommes donc en présence d'un corps étranger articulaire, qui, par son aspect macroscopique, par sa consistance, par l'absence de tissu osseux et de tissu cartilagineux démontrée histologiquement, semble devoir être rangé dans la catégorie des corps fibreux.

Certains détails de structure permettent de penser que son origine est osseuse. Les cellules géantes sont du type des myéloplaxes; elles représentent les vestiges d'un tissu

osseux préexistant. En effet, comme l'un de nous croit l'avoir démontré[1], les myéloplaxes ne sont que les épaves de la destruction osseuse. Ce fait de la présence de myéloplaxes nombreux dans ce tissu où il n'existe pas d'os à remanier serait même une preuve à invoquer contre l'opinion qui considère ces éléments comme les agents actifs de la rénovation osseuse. Les cellules épithélioïdes, qui constituent une grande partie de ce corps articulaire, proviennent vraisemblablement de la prolifération de cellules osseuses, de la fragmentation de myéloplaxes, en rapport avec un travail de résorption. Aucune autre hypothèse ne paraît pouvoir être émise pour les interpréter. En effet, dans cette région, il n'y a que le tissu osseux qui puisse fournir à une production d'apparence épithéliale, ce corps étranger articulaire étant le résultat d'un processus purement local. Les cellules sont en voie de désintégration granulo-graisseuse, aboutissant habituel du tissu osseux dont la vitalité se trouve diminuée, comme dans certains cas de greffe osseuse ayant adhéré aux tissus et continué à vivre.

Ce corps étranger en même temps qu'il subissait les modifications régressives que nous venons de signaler était aussi le siège d'une transformation fibreuse dans toute sa masse. Et il s'entourait d'une membrane fibreuse, tout comme dans les expériences de Poulet et Vaillard, des fragments ostéo-cartilagineux introduits dans les articulations du chien s'enveloppaient de tissu fibreux.

Les corps étrangers articulaires se divisent en fibreux, adipeux, cartilagineux, ostéo-cartilagineux, osseux (Quenu)[2]. Les corps fibreux sont une des variétés les moins communes. Si les conditions pathogéniques qui président à la formation des corps étrangers cartilagineux, ostéo-cartilagineux et osseux des articulations sont assez bien déterminées[3], il n'en est pas de même pour les corps fibreux,

1. Berthier. Étude histologique et expérimentale des ostéomes musculaires. *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1894.

2. Quenu, *Traité de chirurgie*.

3. Poulet et Vaillard, Contribution à l'étude des corps étrangers ostéo-cartilagineux et osseux des articulations. *Archives de physiologie*, 1885.

dont l'origine est très incertaine. A leur propos, Quenu dit seulement qu'un débris de synoviale arraché par un traumatisme peut constituer un corps étranger de structure purement conjonctive.

Le corps étranger articulaire que nous venons d'étudier serait rangé dans la catégorie des corps fibreux. Les particularités de sa structure histologique sur lesquelles nous avons suffisamment insisté, les myéloplaxes, le tissu épithélioïde, le riche développement de son réseau vasculaire, l'absence de tissu adipeux permettent de le considérer comme étant de provenance osseuse. C'était à l'origine un fragment osseux détaché par traumatisme, et qui a subi ultérieurement des modifications régressives. Sa structure histologique s'éloigne très manifestement de celle des corps étrangers que l'on considère comme provenant de fragmentations osseuses. Il représente une transition entre les corps étrangers osseux et les corps fibreux purs dont la pathogénie se trouve ainsi élargie et pour lesquels on peut donc concevoir une origine osseuse.

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fig. 1. (Gross. 94). — Zone épithéloïde pourvue de myéloplaxes et pénétrée par du tissu fibreux.

1. myéloplaxe; 2. cellules épithéloïdes; 3. tissu fibreux.

Fig. 2. — Grand myéloplaxe fissuré en voie de fragmentation, grand diamètre, 13 cent. de millim.

1. cellule vésiculeuse isolée, comme si un noyau de myéloplaxe, s'individualisant avec son enveloppe protoplasmique, s'était séparé de la masse générale.

Fig. 3. — Grand myéloplaxe flanqué de myéloplaxes plus petits, qui se sont détachés de la masse principale, grand diamètre, 11 cent. de millim.

Fig. 4. — Zone épithéloïde dépourvue de tissu fibreux. Grossis. 187.

1. cellules granuleuses; 2. petit vaisseau entouré et une gaine fibreuse; 3. capillaire.

Fig. 5. — Cellules dégénérées dans une zone épithéloïde. Grossis. 598 diamètres.

1. grande cellule granuleuse; 2. tissu fibreux interposé entre les cellules.

V

DE LA RATE PALUDÉENNE

Par M. le Dr FERRIER

Médecin-major de 2e classe, répétiteur à l'École du service de santé militaire.

Les maladies infectieuses ont en général des localisations viscérales multiples ; la rate échappe rarement à leurs atteintes. Toutefois chacune de ces maladies frappe plus volontiers certains organes, dont la lésion et les troubles fonctionnels deviennent ainsi des symptômes pathognomoniques. C'est ainsi que le paludisme a son organe de prédilection ; cet organe est la rate, qui se trouve influencée d'une façon constante par l'infection palustre.

On ne connaît aucun trouble de l'état général correspondant à la localisation du poison morbide sur la rate. La douleur et l'hypertrophie spléniques sont ordinairement les seuls symptômes observés. Ces symptômes sont exclusivement locaux; ils ont évidemment leur origine dans les altérations de l'organe ; de là résulte une certaine importance de la description anatomique de ces lésions.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer l'examen histologique de six rates palustres. Pour la plupart d'entre elles cet examen a porté : 1° sur la pulpe étalée par frottis sur lamelles, fixée par le mélange d'alcool et d'éther, puis traitée par divers réactifs colorants (picro-carmin, éosine et bleu de méthylène); 2° sur des coupes d'organes durcies et colorées par les procédés ordinaires; quelques-unes de ces coupes furent traitées par le sulfhydrate d'ammoniaque, afin de mettre plus particulièrement en évidence l'un des pigments palustres, le pigment ocre.

Nous donnons ci-dessous la description histologique de ces rates; nous y joignons quelques mots relatifs à l'évolution de la maladie, pour indiquer à quelle variété clinique elles se rapportent.

Observation I. — Leq... Louis, soldat de 2e classe au 40e bataillon de chasseurs, récemment rapatrié de Madagascar, entre à l'hôpital Desgenettes le 31 décembre 1895 à sept heures du soir, dans le coma le plus absolu. Nous apprenons que cet homme, parti vers midi de Grenoble, a été pris en chemin de fer d'un violent accès de fièvre. Lorsqu'il arrive à Lyon, vers cinq heures du soir, la perte de connaissance est complète. On pratique plusieurs injections de chlorhydrate de quinine. Le malade succombe à cinq heures du matin.

A l'autopsie on trouve un cerveau de coloration ardoisée, un foie volumineux. La rate est fixée au diaphragme par des adhérences tellement résistantes, que son ablation nécessite la section partielle du muscle. La capsule est manifestement épaissie, surtout au niveau de certaines zones, vestiges de perisplénites anciennes. Son poids =430 grammes. La pulpe est extrêmement molle, semi-liquide; elle s'étale sur la table de l'amphithéâtre lorsqu'on incise la capsule; il est impossible de découper le moindre fragment pour l'examen histologique.

Celui-ci révèle une abondance extrême de pigment mélanémique dans les vaisseaux de la pie mère, et dans les capillaires du cerveau. Sur les frottis de pulpe de rate, on remarque des globules rouges déformés, et surtout un grand nombre de cellules prenant vivement le bleu de méthylène ou le picro-carmin. Les éléments prédominants sont des petites cellules lymphoïdes ovales ou arrondies, presque exclusivement réduites au noyau. On rencontre également, mais en proportion bien moindre, des cellules plus volumineuses avec un noyau en boudin ou multilobé, et de grands macrophages avec un gros noyau et un protoplasma très apparent.

Le pigment mélanémique est à l'état de granulations irrégulières, noires ou brunes, de volume variable; les unes sont sous forme de poussières très ténues; les plus grosses atteignent presque le volume des cellules lymphoïdes. Ces granulations sont pour la plupart libres, disséminées à la périphérie ou à la surface des éléments; un certain nombre sont incluses dans les cellules, surtout dans les grands éléments à noyau unique et à noyau multilobé.

Obs. II. — Desh... Constant, 30e escadron du train des équipages, rapatrié de Madagascar, entre à l'hôpital militaire Desgenettes le 7 décembre 1895. Il a présenté pendant la campagne plusieurs accès, parmi lesquels une fièvre rémittente grave. Son état s'était bien amélioré pendant son séjour au sanatorium de Nossi-Komba. Pendant le courant

de décembre deux accès de fièvre légers. Le 30 décembre, accès bilieux hémoglobinurique, mort en dix-neuf heures[1].

La rate est volumineuse, adhérente en certains points; elle mesure 20 centimètres et demi sur 14 centimètres. Son parenchyme est friable; il est suffisamment consistant pour ne pas s'étaler après la section; la coupe est de coloration brun foncé; le poids = 1 100 grammes.

Les coupes sont parcourues par des travées fibreuses plus épaisses qu'à l'état normal; les sinus veineux sont dilatés, tuméfaction légère des follicules malpighiens; les travées pulpaires volumineuses sont très riches en petites cellules; elles renferment quelques granulations pigmentaires disséminées dans leur épaisseur. Ces granulations sont d'ailleurs uniformément réparties dans les travées et à la périphérie des corpuscules de Malpighi, quelques-unes moins nombreuses existent au niveau des sinus veineux. On ne rencontre que des traces de pigment ocre; la réaction par le sulfhydrate d'ammoniaque modifie très peu le nombre des amas pigmentaires.

L'examen de la pulpe splénique en frottis sur lamelles indique une abondance extrême des petites cellules rondes; très peu de pigment mélanémique réduit à l'état de granulations extrêmement fines.

Obs. III. — Cous... Louis, soldat de 2e classe au 200e régiment de marche, rapatrié de Madagascar le 7 décembre 1895, a été moyennement éprouvé par la campagne. Pas de fièvre pendant le courant de décembre. Le 2 janvier 1896, pneumonie qui envahit tout le poumon gauche, et se complique de péricardite. Mort le 8 janvier.

La rate est assez volumineuse. Sa capsule présente des épaississements dus à de la périsplénite. La coupe est de coloration gris ardoisé. Poids = 450 grammes. Le râclage de la pulpe révèle une quantité modérée des granulations mélanémiques.

Les travées pulpaires sont épaisses et tapissées en proportion à peu près égales par des cellules rondes et des cellules épithélioïdes. Les follicules malpighiens sont légèrement tuméfiés; les sinus veineux ont leurs dimensions normales. Quelques granulations de pigment mélanémique sont réparties dans les travées pulpaires; le pigment ocre très peu abondant ne se rencontre que dans les cellules avoisinant les sinus veineux.

Obs. IV. — Vinc... Jules, soldat de 2e classe au 2e régiment d'artillerie, rapatrié de Madagascar, a eu pendant la campagne de nombreux accès, et un anasarque généralisé. Rentré en France, il a présenté pendant les mois de février et mars des accès, dont la durée fut parfois de quarante-huit heures.

1. L'observation complète du malade et l'examen anatomo-pathologique des différentes lésions se trouvent relatés dans le *Lyon médical*, n° 31, 2 août 1896.

Pneumonie du lobe supérieur droit, puis pneumonie du lobe inférieur gauche; péricardite suppurée; mort le 23 avril.

Indépendamment des lésions pulmonaires et péricardiques d'invasion récente on trouve un gros foie d'hépatite nodulaire. La rate déborde les fausses côtes de deux travers de doigt; elle présente de légères adhérences à la face inférieure du diaphragme; son poids = 970 grammes. La capsule est blanchâtre et présente des plaques de périsplénite. La coupe est de coloration brun foncé; la consistance du parenchyme est légèrement augmentée. Sur les coupes on remarque l'élargissement des travées pulpaires et des orifices vasculaires. Les cellules parenchymateuse sont volumineuses, épithélioïdes, rarement arrondies. La charpente connective est épaissie; au voisinage des vaisseaux légère tuméfaction des amas lymphoïdes.

Les travées de l'organe sont surchargées de pigment mélanémique; ce pigment est congloméré au milieu des travées sous forme de blocs mamelonnés, hérissés d'aspérités, atteignant parfois le diamètre de deux à trois cellules spléniques. On trouve également du pigment mélanémique en proportions moindre dans les gaines péri-artérielles, et à la périphérie des follicules. Le pigment ocre est peu abondant; l'action du sulfhydrate d'ammoniaque ne dénote qu'une faible quantité de pigment ferrugineux, exclusivement renfermé dans les grandes cellules spléniques.

Obs. V. — Ba... Jean (2e régiment étranger), 44 ans, compte vingt ans de séjour en Afrique, a fait la campagne du Dahomey et celle de Madagascar; il fut éprouvé surtout par cette dernière campagne; il eut de nombreux accès, et de l'œdème des jambes. Rentré en France depuis le 7 mars 1896, il n'a pas eu d'accès depuis son retour.

Pneumonie, qui débuta le 11 avril, mort le 21 avril. Hépatisation du lobe supérieur gauche.

La rate déborde les fausses côtes de trois travers de doigt; pas d'adhérence avec la face inférieure du diaphragme. La capsule a une teinte blanchâtre; elle est légèrement épaissie, surtout au niveau du bord antérieur, où existe une plaque de périsplénite. La coupe présente une coloration anormale; on remarque des tractus fibreux qui dénotent un certain degré de sclérose; la consistance paraît d'ailleurs légèrement augmentée.

L'examen histologique dénote une quantité modérée de pigment mélanémique, qui se trouve généralement reportée au centre des bandes pulpaires, dans l'intérieur des cellules les plus volumineuses. Sous l'action du sulfhydrate d'ammoniaque, la coupe prend très rapidement une teinte noir verdâtre prononcée, qui indique l'extrême abondance du pigment ferrugineux; ce pigment est contenu sous forme de fines granulations dans l'intérieur des cellules spléniques. Il n'existe qu'en faible quantité dans les follicules de Malpighi, et dans les graines péri-artérielles. Les sinus vasculaires sont très dilatés; les

bandes pulpaires sont plus larges qu'à l'état normal ; elles sont revêtues de cellules en majeure partie épithéloïdes; par places ces cellules sont séparées par des tractus fibreux, ordinairement plus accusés au niveau des orifices vasculaires.

OBS. VI[1]. — Th... Georges, soldat de 2e classe au 38e régiment d'artillerie. Pas de maladies antérieures. Rapatrié de Madagascar, a été profondément cachectisé par la campagne. Nombreux accès de fièvre à la suite desquels est apparu un anasarque généralisé.

Le 7 décembre 1895, il entre dans le service de notre collègue le médecin-major Berthier. Anémie profonde et troubles digestifs très accusés (anorexie, diarrhée, quelquefois vomissements). Le 13 décembre il présente un accès de fièvre dont la température atteint 39 degrés, et qui dure quatre heures. Les jours suivants les troubles digestifs augmentent; le 22 décembre, le malade succombe brusquement dans une syncope.

La pulpe de rate étalée sur lamelles présente une quantité modérée de pigment. En examinant les coupes, nous sommes frappés par la dilatation anormale des sinus veineux, qui par leur volume donnent l'impression d'un tissu caverneux. Les bandes pulpaires qui les séparent, paraissent amincies, leur diamètre n'est pas cependant sensiblement inférieur à la normale. Les cellules qui recouvrent les travées sont représentées par quelques cellules lymphoïdes, et surtout par des cellules épithéloïdes à protoplasma très apparent. Sur certains points ces cellules sont absentes; on aperçoit à leur place un tissu d'aspect fibroïde. Le contour des sinus vasculaires est en général tapissé par des cellules endothéliales fusiformes reposant sur une tunique fibreuse très nette. Le pigment mélanémique, d'ailleurs peu abondant, est exclusivement contenu dans les grandes cellules des travées; il ne se rencontre pas dans les orifices vasculaires. Quelques cellules renferment une petite quantité de pigment ocre, rendu plus évident par l'action du sulfhydrate d'ammoniaque.

Les lésions que nous venons de décrire sont loin d'être identiques. Les différences qui les séparent tiennent sans doute aux allures variables de l'infection malarique. Le paludisme est en effet une affection essentiellement polymorphe; tantôt sa marche est foudroyante, tantôt l'épisode aigu qui enlève le malade ne survient qu'à la suite d'une longue période d'accès; tantôt le sujet succombe à l'anémie externe, aux complications viscérales lentement développées par le poison palustre. La succession et le mélange des dif-

1. Nous devons cette observation à l'obligeance de notre camarade le médecin-major Berthier

férentes formes cliniques confère aux lésions spléniques, comme aux autres lésions viscérales du paludisme, un caractère éminemment complexe ; aussi n'est-il pas toujours facile de reconnaître au milieu des altérations produites, ce qui revient à la marche aiguë ou à l'évolution chronique et subintrante du processus.

Les rates que nous avons examinées se rattachent à des modalités cliniques différentes. Les deux premières se rapportent à des manifestations aiguës (accès comateux, fièvre bilieuse hémoglobinurique), survenues à la suite d'un nombre plus ou moins considérable d'accès; les autres correspondent à des étapes diverses du paludisme chronique; la dernière (observation VI) appartient même à la période de cachexie, le sujet ayant succombé brusquement à la suite d'anémie extrême.

Le nombre de ces observations est cependant trop restreint pour nous permettre d'établir d'après leur description une étude d'ensemble; nous nous contenterons d'attirer plus spécialement l'attention sur certaines particularités anatomiques, en nous servant comme exemples des observations ci-dessus. Nous examinerons d'abord les lésions spléniques du paludisme aigu; puis les lésions spléniques du paludisme chronique et de la cachexie.

I. *Lésions spléniques du paludisme aigu.* — Lorsqu'un sujet antérieurement peu touché par la fièvre palustre succombe à un accès pernicieux, la rate est hypertrophiée; cependant elle est loin d'atteindre les dimensions que l'on rencontre ordinairement dans le paludisme chronique. La coloration est foncée presque noire; sa consistance est diminuée; elle est molle, diffluente; il n'est pas rare de voir la pulpe semi-liquide s'étaler sur la table de l'amphithéâtre après la section de la capsule.

Si l'évolution clinique a été moins rapide, si la maladie affectant des allures rémittentes a duré une ou deux semaines, malgré la diminution de consistance de l'organe, il est parfois possible d'en recueillir des fragments, et d'étudier sur des coupes la nature et la topographie des lésions. On

remarque alors, en même temps que l'épaississement des cordons pulpaires, une dilatation anormale des vaisseaux, et surtout du système lacunaire veineux; le pigment mélanémique à l'état de blocs ou de granulations est très abondant, il s'observe principalement dans de grandes cellules à un ou plusieurs noyaux, éparses au milieu des travées spléniques et surtout dans les sinus veineux.

En pratiquant l'examen histologique des rates des deux sujets qui ont succombé à des accidents aigus (observations I et II), nous avons remarqué une quantité considérable de petites cellules rondes lymphoïdes. Sur les frottis de pulpe, ces cellules presque exclusivement réduites au noyau, représentent à peu près les seuls éléments contenus dans la préparation. Sur les coupes (observation II), ces cellules recouvrent la presque totalité des travées; les cellules spléniques prédominantes sont donc ici nucléaires; les cellules épithélioïdes pourvues d'un corps protoplasmique sont moins nombreuses; il en résulte que sur certains points les cordons de la pulpe ont une apparence presque embryonnaire.

Cet aspect, qui résulte soit d'une prolifération des cellules spléniques, soit d'une infiltration leucocytaire, indique un certain degré d'inflammation, de splénite déterminée par le poison palustre. Il est dès lors facile d'expliquer la friabilité et même la fonte de cet organe normalement peu résistant, lorsque le processus aigu phlegmasique dépasse certaines limites.

Le pigment mélanémique était extrêmement abondant dans la pulpe splénique du sujet mort d'accès comateux; il existait au contraire en très faible quantité dans la rate du sujet qui succomba à la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Parmi toutes les rates palustres que nous avons examinées, cette dernière était manifestement la moins riche en pigment noir. Ces différences nous ont d'autant plus frappés, que la présence du pigment mélanémique dans les organes est inséparable des accidents palustres aigus, et que son abondance est ordinairement en relation avec la gravité des accès. Nous nous trouvions donc en présence d'une exception à une règle générale; nous avons cherché à nous l'expliquer.

Lorsque l'état du sujet confine à la cachexie (observ. VI), on constate une sclérose partielle des bandes pulpaires ; les cellules spléniques n'existent qu'au centre des travées; par places elles ont même disparu, laissant apercevoir la charpente connective; la sclérose est surtout accusée au pourtour des orifices vasculaires. Ceux-ci sont en outre très dilatés; cette dilatation semble s'accomplir en partie aux dépens des travées pulpaires qui paraissent étirées et amincies. L'augmentation des sinus vasculaires est parfois considérable, et donne aux coupes de l'organe un aspect analogue à celui d'un tissu caverneux. Cette apparence était très manifeste au niveau de la rate du sujet qui fait l'objet de l'observation VI. Ces dilatations veineuses nous expliquent la possibilité de souffles vasculaires spléniques. Ceux-ci ont été mis en doute par Griesinger, qui les rapportait à la compression de l'aorte abdominale par la rate hypertrophiée. Leur origine splénique a été démontrée par Maissurianz[1] dans l'impaludisme, par Bouchard[2] dans la cirrhose atrophique.

Le pigment noir peut être assez abondant si peu de temps auparavant le sujet a présenté des accès de fièvre (obs. IV). Dans ce cas le pigment ne se rencontre plus dans les vaisseaux, mais dans l'épaisseur du parenchyme, au centre des travées, à la périphérie des follicules et dans les gaines péri-artérielles.

Le pigment ocre est en relation avec les accès de date assez ancienne. C'est ainsi qu'il est peu abondant dans les rates des sujets (obs. III, IV, VI) ayant contracté dans l'année courante des fièvres cependant très intenses; le pigment ocre existait en grande quantité dans la rate du sujet de l'observation V, qui était un ancien paludéen.

En résumé le paludisme aigu détermine au niveau de la rate de l'hyperhémie, et une infiltration anormale de cellules jeunes. Ces lésions de splénite congestive nous expliquent l'hypertrophie douloureuse de la rate pendant l'accès, et le ramollissement considérable que l'on constate souvent à l'autopsie.

1. Maissurianz, *Saint-Petersb. med. Wochenschrift*, n° 52, 1888.
2. Voir Leudet, *Revue de méd.*, 1890.

Lorsqu'un sujet moyennement atteint par le paludisme succombe à une affection intercurrente, on trouve avec un certain degré de prolifération conjonctive une hyperplasie des cellules spléniques, et l'augmentation de toutes les parties constituantes de la rate (travées parenchymateuses, sinus vasculaires, follicules), il y a en un mot hypersplénie.

Plus tard, lorsque à la suite de fréquents accès le sujet est devenu cachectique, le tissu conjonctif devient prédominant et s'organise; la rate se sclérose; les travées parenchymateuses primitivement épaissies reviennent sur elles-mêmes par régression fibreuse. La dilatation des sinus vasculaires est en général très accusée; elle persiste souvent malgré la dégénérescence fibreuse; cette dilatation explique la production des souffles vasculaires signalés par plusieurs auteurs.

La nature de l'hypertrophie splénique diffère suivant la période du paludisme que l'on considère. Au début le processus de réaction contre le germe palustre se traduit par l'augmentation des éléments parenchymateux, c'est-à-dire par l'hypertrophie vraie; plus tard les atteintes répétées de l'infection donnent naissance à la dégénérescence fibreuse. On conçoit que la signification physiologique de ces deux états soit essentiellement opposée. Entre l'hypersplénie qui succède à une infection modérée, et l'hypertrophie de la période de cachexie, existe la même différence qu'entre l'hypertrophie compensatrice des maladies du cœur, et la dilatation.

VI

DE L'EMPLOI DES PHTALÉINES

(PHTALÉINES DU PHÉNOL ET DE LA RÉSORCINE)

Pour reconnaître le colibacille, le bacille d'Eberth et celui du choléra.

Par le Dr Giovanni GRAZIANI

(De Bologne.)

Ce fut M. Baeyer qui signala, parmi les composés aromatiques, les phtaléines, qui sont des dérivés des phtalides avec deux résidus phéniques. Depuis cette époque, après en avoir décrit la forme presque toujours cristallisée, en avoir constaté la composition et remarqué les diverses colorations de ces substances, la science trouva leur application immédiate à l'industrie des matières colorantes.

Ces corps ont la propriété d'être solubles dans les alcalis, et de prendre dans cette solution de très belles colorations qu'ils perdent par l'addition d'un acide, et qu'ils reprennent en y ajoutant de nouveau un alcali. Cette propriété me les indiqua comme pouvant servir pour étudier le colibacille.

Les phtaléines avec lesquelles j'ai expérimenté à cet effet sont :

1° La *phénolphtaléine*, qu'on appelle aussi phtaléine du phénol ($C^{20}H^{14}O^{4}$); c'est une substance jaunâtre qui, dissoute dans un alcali, donne une coloration rouge fuchsine (rose) inaltérable à l'air et même à une haute température (120°, autoclave de Chamberland) pendant dix minutes et davantage; elle ne donne pas lieu à des précipités quand on la mêle à des milieux solides de culture.

2° La *phtaléine de la résorcine*, connue aussi sous le nom de fluorescéine ($C^{20}H^{12}O^{5} + H^{2}O$); c'est une substance de couleur rouge brique soluble dans les alcalis, elle donne aussi

une coloration rouge brique avec fluorescence jaune verdâtre; mais si la solution est très étendue dans les alcalis, la coloration est jaunâtre.

3° La *galléine*, elle a le grave inconvénient de donner avec les milieux de culture des précipités qui modifient la couleur. Il faut remarquer que la phénolphtaléine est préférable pour plusieurs raisons : traitée par un acide, sa coloration rouge fuchsine disparaît complètement; traitée avec un alcali, la couleur se rétablit dans son premier état d'une manière très éclatante. Cependant la fluorescéine aussi n'est point négligeable et quelquefois est même, peut-être, préférable. En effet, pour la fluorescéine il y a non seulement transformation de couleur, mais aussi perte de fluorescence à la suite des réactions, que l'on vient d'indiquer, et ces modifications de la couleur et de la fluorescence répondent très bien aux exigences des expérimentateurs.

On ne peut pas en dire autant de la galléine, non plus que du rouge du Congo que j'ai voulu essayer d'après l'avis de M. Wurtz : malgré les propriétés qu'ils ont, ils se montrent peu favorables à la recherche du colibacille.

J'ai employé ces trois phtaléines pour établir les différences entre le bacterium coli commune et le bacille d'Eberth, et accessoirement aussi celui du choléra asiatique, de même que pour mettre ces microbes en évidence dans les matières fécales, les urines, etc. Une semblable recherche valait bien la peine d'être tentée, malgré les travaux déjà faits dans cette direction.

Le bacterium coli, connu aussi sous le nom de bacille d'Escherich, qui fut le premier qui découvrit sa constante présence dans les selles des nouveau-nés, fut identifié avec le bacille d'Eberth par l'école de Lyon et considéré par d'autres comme un saprophyte banal, presque comme un hôte habituel de l'intestin de l'homme.

Il est vrai que des observations attentives nous avaient déjà mis à même d'en connaître les caractères biologiques et son action sur l'organisme animal; mais l'on manquait d'un moyen de différenciation très rapide. Je l'ai rendue possible en peu d'heures et en outre j'ai insisté sur les différences entre

ce bacille, celui d'Eberth et celui du choléra, et j'ai constaté qu'il est un facteur de la diarrhée.

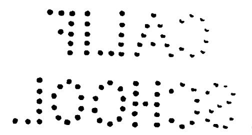
Le premier, M. Hüppe, observa que, à l'aide des inoculations de culture de bacterium coli dans la veine jugulaire des animaux, on produit une diarrhée abondante accompagnée d'une remarquable élévation de température. A l'autopsie on remarquait, dans ces cas, des congestions de l'intestin, sur le duodénum. J'ai pu minutieusement constater à l'aide de la phénolphtaléine et de la fluorescéine la présence du bacterium coli dans les matières fécales.

Grâce à la bonté de M. Wallich j'ai eu à ma disposition beaucoup de matériaux d'examen dans presque tous les cas où peut se constater le bacterium coli. Je n'hésite point à affirmer qu'il est le facteur de la diarrhée. D'après le jugement d'observateurs attentifs je crois, moi aussi, que ce saprophyte de l'intestin de l'homme, inoffensif de sa nature, peut devenir (pour des causes encore inconnues jusqu'à présent) pathogène, et produire des accidents. En effet on le rencontre en plusieurs localisations pathologiques, quoiqu'il soit souvent difficile à bien déterminer. Outre les selles que j'ai recueillies dans les cliniques, j'ai encore eu beaucoup de matériaux d'observation dans le service de M. Pinard, à qui j'adresse mes respectueux remerciements.

Dans mes recherches j'ai employé une méthode que j'exposerai à la fin de cette note; mais très souvent avec la phénolphtaléine et avec la fluorescéine les cultures que j'ai tirées des selles furent peu abondantes et la décoloration retardée de quelques jours. D'autres fois, au contraire, quand il s'agissait de selles diarrhéiques et surtout de diarrhées accompagnées de coliques, la décoloration était prompte.

Enfin dans les cas de *diarrhée verte* à odeur repoussante, la culture était très riche et la décoloration se montra en moins de douze heures; et le liquide, que je décrirai à son temps, perdait sa couleur avec la phénolphtaléine; avec la fluorescéine la couleur rouge brique se changeait en jaune paille avec perte de la fluorescence.

La constatation dans ces cas fut des plus précises, et, par cette constatation, j'en suis venu à l'indiscutable conclusion,



que le bacille d'Escherich était la cause qui produisait cette espèce de diarrhée. Dans les deux cas précédents le bacterium coli était très rare; dans la diarrhée verte, au contraire, il était très abondant. Or ce fait ne peut pas être indifférent : évidemment les selles, grâce à la présence de ce saprophyte, subissaient un changement, dont le caractère le plus marqué est la couleur verte et l'odeur repoussante. En outre, l'observation montre que l'enfant, dans ce cas, est particulièrement exténué; il présente un fort mouvement fébrile. Mais la conclusion devient encore plus sûre, lorsqu'on procède de la façon suivante. Un peu de matière fécale est introduite dans un tube de mon liquide (voyez n° 3) et ce tube est mis à l'étuve à 35° pendant une heure. Alors on ensemence en stries une parcelle de cette culture à la surface d'une plaque de Petri faite avec de la gélose additionnée d'une solution de phénolphtaléine; au bout de douze ou vingt-quatre heures la gélose au niveau des stries se trouve décolorée; si la plaque de Petri a été additionnée de phtaléine de la résorcine, la couleur rouge brique de la gélose devient jaune paille. Ainsi sans examen microscopique on reconnaît que c'est le bacterium coli qui décolore les milieux dans ce laps de temps. Cela sera mieux prouvé quand j'exposerai ma méthode et que je montrerai que cette décoloration n'est pas obtenue sous l'influence de divers microbes, autres que le bacterium coli. J'ai aussi essayé de décolorer les milieux que j'emploie, en les mélangeant avec des urines que j'ai obtenues cinq fois à l'aide de la sonde dans des cas de cystite.

M. Escherich avait remarqué que la cystite peut être provoquée par le bacterium coli dans les cas de maladies d'enfants; et M. Reymond a même constaté ce fait chez des adultes dans des cas de cystite consécutive à la blennorrhagie : il a obtenu dans ce cas des cultures du colibacille.

Ce fait m'a conduit à essayer si la méthode avec la phénolphtaléine et avec la fluorescéine était plus propre à déceler les bacterium coli dans les cas de cystite. J'ai donc mélangé l'urine d'individus atteints de cystite, en des matras coniques, avec le liquide n° 3, coloré par la phénolphtaléine et la fluorescéine et j'ai porté le tout à l'étuve à 37°. Souvent le liquide

se trouva décoloré. Chez cinq malades, qui se présentaient pour la première fois à l'observation, l'urine extraite par la sonde fut mélangée avec l'aiguille de platine stérilisée dans des tubes colorés : et en deux cas la gélose additionnée de phénolphtaléine se trouva décolorée, et j'ai aussi trouvé changée en jaune la couleur de la gélose d'abord rendue rouge brique par la fluorescéine.

Je me suis longtemps occupé de la recherche du bacterium coli dans l'eau, étant donnée l'importance de cette constatation au point de vue de l'hygiène. On sait que M. Grimbert a soutenu qu'il n'était pas possible de déceler le bacille d'Eberth dans l'eau, quand il est mêlé au colibacille. Naturellement je n'ai pu faire des expériences avec les eaux de la ville (Paris); mais j'ai pris des matras stérilisés à long col, j'y ai ajouté du liquide coloré (v. n° 3), après l'avoir stérilisé à 120° à l'autoclave. En même temps j'ai ensemencé le colibacille et le bacille de la fièvre typhoïde dans des tubes d'eau ordinaire stérilisée et j'ai mis le tout pendant deux heures dans l'étuve. Puis, dans les derniers tubes avec l'aiguille de platine j'ai prélevé des gouttes d'eau et je les ai semées dans le liquide coloré des matras qui, après être resté de douze à vingt-quatre heures à l'étuve, se trouvait décoloré à cause du développement du bacterium coli. Eh bien, si de ces matras ainsi décolorés par l'action du bacille d'Escherich, on versait soigneusement quelques gouttes du liquide dans des plaques de Petri, là où se développait le colibacille on voyait la gélose se décolorer en plusieurs colonies, grosses comme des petits pois, allant quelquefois jusqu'au diamètre d'un centime, tandis que pour les colonies du bacille d'Eberth la couleur ne changeait point. Avec cette méthode, selon moi, on différencie très bien le colibacille de celui de la fièvre typhoïde. Les deux phtaléines sont donc, à ce point de vue, très importantes, et encore bien plus importantes pour éliminer des doutes et des incertitudes dans des formes de colibacille douteuses. Par exemple, M. Savor dans ses recherches sur affections rénales hésita sur l'identé d'un bacille qui ne liquéfiait pas la gélatine et il se demande s'il s'agit là du bacterium coli; doute que l'on

peut dissiper aisément avec les phtaléines. Après les épreuves réitérées et précises que je viens de faire, je crois pouvoir dire que chaque fois qu'il s'agit du bacteriumcoli, on observe une action marquée sur les phtaléines, et tout doute, toute incertitude, grâce aux phtaléines, sont complètement dissipées.

La morphologie du bacille d'Escherich et de celui d'Eberth sont connues; mais il ne sera pas inutile d'adopter pour le différencier la méthode des phtaléines. Quelquefois la forme du premier ressemble à celle de l'autre et crée des confusions, qui avec la méthode des phtaléines sont complètement éliminées. Le bacille d'Escherich peut se présenter avec des cils comme celui d'Eberth, et ce dernier peut être doué d'une mobilité considérable. En outre, tous les deux se colorent avec des couleurs d'aniline, et se décolorent avec la méthode de Gram.

M. Noeggerath (en 1887), pour trouver une différence décisive, colora la gélose avec de la fuchsine; mais cette méthode se montra insuffisante. La gélose avec la fuchsine se décolore seulement dans les endroits cultivés, comme il arrive pour tous les bacilles. La vraie caractéristique du colibacille est de produire la fermentation de la lactose.

En effet, si on met à cultiver le colibacille dans des liquides saturés de sucre de lait, on voit paraître des bulles de gaz à la surface du liquide. Ce fait-là (Chantemesse et Widal) est d'une importance capitale pour le colibacille et par ce fait seul j'ai pu le différencier en culture avec d'autres micro-organismes, quand je les étudiais avec les phtaléines.

M. Wurtz, qui fit à ce sujet quelques recherches utiles, réussit à démontrer par une variante de l'expérience précédente ce pouvoir du bacterium coli. Car après l'avoir cultivé sur des plaques de gélose avec du sucre de lait et du tournesol, on obtient une coloration rouge. C'est sur ce principe de M. Wurtz, que je me base pour affirmer la commandite de l'usage chimique des phtaléines, et que j'ai essayé de les introduire en bactériologie. Après avoir préparé les milieux de culture je les ensemençais d'abord avec des cultures pures du bacille typhoïque. Les micro-organismes avec lesquels

j'ai employé comparativement ma méthode sont : le bacille d'Escherich, d'Eberth, du choléra (Hambourg, 92), de la diphtérie et aussi le staphylocoque, le streptocoque. Pour les expériences on peut se servir du bouillon ordinaire, ou des milieux solides usuels, tels que la gélose, la gélatine. Au reste, je me suis servi, et avec profit, d'un liquide que j'ai composé moi-même.

Voici comment j'ai préparé les divers milieux avec les deux phtaléines.

I. — On prend 200 grammes de bouillon peptonisé auquel on ajoute de 10 à 15 centigrammes de lessive de soude; 40 grammes de sucre de lait ou de canne, et 5 centigrammes de phénolphtaléine, et l'on fait bouillir le tout. Par ce procédé on obtient un milieu d'une couleur *rouge fuchsine* évidente, et s'il n'en est pas ainsi, on doit y ajouter d'autres gouttes de lessive de soude et l'on agite le tout. Ensuite on filtre, on répartit dans des tubes et on stérilise à 110°, pendant 10 minutes, à l'autoclave.

Puis, pour préparer le bouillon peptonisé avec le sucre et la fluorescéine, on ajoute à 200 grammes de bouillon peptonisé : 40 grammes de sucre de canne ou de lait, 10 centigrammes de fluorescéine. Bref, on doit donner au bouillon la couleur *rouge fuchsine* pour la première; *rouge brique avec fluorescence verte* pour la seconde. Ce bouillon, coloré ainsi et réparti dans des tubes stérilisés, ne s'altère pas après stérilisation et il peut servir pour les expériences.

II. — Si l'on veut employer la gélose (je recommande ces deux premiers milieux de culture à tous ceux qui veulent essayer ma méthode), voici ma manière de procéder.

Après qu'on a, comme à l'ordinaire, préparé la gélose et qu'on l'a répartie dans les tubes, j'ajoute à chaque tube 4 ou 5 gouttes des solutions que voici :

α) Dans 15 centimètres cubes de lessive de soude, faites dissoudre complètement 15 centigrammes de phénolphtaléine, à laquelle solution vous ajouterez 18 grammes de sucre de canne en 25 centimètres cubes d'eau distillée. On mélange les deux solutions, on les filtre et on les conserve dans des matras stérilisés.

β) Quant à la fluorescéine, délayez : 25 centigrammes en 30 centimètres cubes de lessive de soude, ajoutez 15 grammes de sucre dissous dans 20 centimètres cubes d'eau distillée. On filtre et on conserve en matras stérilisés. On ajoute goutte à goutte ces solutions sucrées des deux phtaléines aux milieux solides (gélose) jusqu'à ce qu'ils prennent la couleur rouge fuchsine pour la phénolphtaléine et rouge brique avec fluorescence verte avec la phtaléine de la résorcine.

Quelquefois, il peut arriver que, tout d'abord, on n'obtienne pas la couleur, alors il faudra y ajouter 2 ou 3 gouttes de lessive de soude. Il va sans dire que l'on peut préparer la gélose (100 grammes) avec 50 grammes de sucre et à tout cela on peut ajouter 10 centigrammes de phénolphtaléine dissous dans 20 centimètres cubes d'alcali. L'expérimentateur agira à son gré; mais il importe qu'il ait soin de produire la couleur de l'une et de l'autre phtaléine.

III. — J'ai employé les deux premiers milieux de culture; mais surtout pour mettre ensuite en évidence le bacterium coli dans des liquides suspects, en faisant la comparaison d'action des divers micro-organismes, j'ai composé un liquide de la manière que voici :

Eau distillée.	280 grammes.
Bouillon simple.	40 centim. cubes.
Peptone.	25 grammes.
Sucre de lait ou de canne. . . .	50 —
Lessive de soude.	10 centim. cubes.

Je fais bouillir le tout une heure et demie au bain-marie et la couleur que va prendre le liquide, c'est celle du bouillon ordinaire, mais d'une *nuance* plus foncée. Dans ce liquide stérilisé, le bacterium coli se développe très activement; puis vient le bacille du choléra. (Quant au bacterium coli, les tubes qui en sont ensemencés se montrent tout de suite, en quatre ou six heures, troublés, et il s'y produit des gaz.) Puis, pour avoir ce liquide coloré avec les deux phtaléines aux proportions susdites, on doit ajouter : 8 centigrammes de phénolphtaléine et 20 centigrammes de la phtaléine de la résorcine. Le milieu de culture prend alors une nuance rouge fuchsine pour la phénolphtaléine (s'il ne la prend pas

parfaitement, il faut y ajouter pendant qu'il est en ébullition quelques gouttes de lessive de soude), et rouge brique à fluorescence verte pour la fluorescéine.

Dans les expériences, avec cultures pures du bacterium coli, du bacille d'Eberth, du streptocoque si on emploie le bouillon peptonisé et coloré avec l'une ou avec l'autre phtaléine, on verra, selon les cultures, que dans douze à vingt-quatre heures à l'étuve à 37°, le bacterium coli seul aura décoloré les tubes de bouillon avec la phénolphtaléine, et changé la couleur rouge brique en *jaune paille* évidemment, avec perte de fluorescence pour la fluorescéine. Aucune modification pour les streptocoques, staphylocoques, pour le bacille d'Eberth, etc., et seulement un léger trouble, de même, aucune modification de couleur ne succède pour le choléra dans les vingt heures. Les tubes de bouillon peptonisé et coloré avec le bacterium coli se reconnaissent en outre à merveille des autres par le développement de gaz, et aux tubes décolorés on peut faire reprendre la couleur de la phénolphtaléine et de la fluorescéine en y ajoutant quelques gouttes de lessive de soude; remis à l'étuve, ils s'y décolorent de nouveau en douze heures et ainsi de suite.

Le bacille d'Eberth ne décolore jamais complètement le milieu, et seulement après trois ou quatre jours; le staphylocoque en plusieurs jours lui fait perdre la vivacité de sa couleur et ainsi des autres. Toutefois, le bacille du choléra décolore le milieu au bout de deux jours, mais il n'y a pas de développement de gaz (choléra de Hambourg), cela, si l'expérience est faite avec la phénolphtaléine; au contraire, avec la fluorescéine, la transformation de la couleur en jaune paille, la perte de fluorescence est évidente pour le colibacille en vingt-quatre heures. En outre, dans la phtaléine de la résorcine, les autres micro-organismes se développent très peu, à l'exception du bacille du choléra.

Si l'ensemencement de la culture pure se fait sur la gélose colorée en tubes, le colibacille seul donnera une décoloration complète en douze à vingt-quatre heures. Le bacille d'Eberth s'y développe, mais il décolore très lentement, et le bacille du choléra pour atteindre sa complète décoloration

emploie deux journées dans les tubes de gélose avec phénolphtaléine. Pour la phtaléine de la résorcine dans des tubes de gélose, le bacterium coli est le seul qui réagisse bien et en ensemençant concomitament dans trois tubes le B. coli, le bacille d'Eberth, et le choléra, après dix heures, on peut voir que le tube de gélose ensemencé avec le coli devient tout jaune, tandis que les autres restent rouge brique et que leur fluorescence est conservée. Avec ce second réactif, on constate bien la différence entre le colibacille et le bacille du choléra. J'ai préparé aussi des plaques de Petri avec gélose et phénolphtaléine, et gélose et fluorescéine ; et après avoir divisé en carrés la surface d'une plaque de Petri, j'ai semé le colibacille, et le bacille d'Eberth dans les carrés opposés : le jour suivant (à l'étuve à 37°), les carrés ensemencés de coli sont seuls décolorés et le sont complètement, et cette différence de couleur des carreaux rouges et blancs alternés frappe par leur contraste d'une façon remarquable.

Il faut, pour saisir le maximum de différence, revoir les plaques de Petri dans les douze heures, et alors, si la plaque est faite avec la gélose et la phénolphtaléine, le premier qui décolore son carré, c'est le colibacille : le choléra a besoin de trente-six heures, et il faut au bacille d'Eberth de trois à quatre journées pour décolorer le milieu.

Si on fait les plaques de Petri avec de la gélose mélangée de fluorescéine, ce sera seulement le carré du colibacille qui devient jaune et qui perd la fluorescence.

En résumé : la phénolphtaléine est un bon moyen de différenciation pour le colibacille et celui de la fièvre typhoïde; la fluorescéine pour le bacille d'Escherich et celui du choléra. Et si l'on veut différencier le coli du bacille du choléra, à l'aide de la phénolphtaléine, on se basera sur ce fait que le colibacille décolore le milieu de beaucoup plus promptement ; par contre le choléra ne produit cette décoloration qu'au bout de vingt-quatre à trente-six heures, et jamais avant ce terme.

HISTOIRE ET CRITIQUE

LA PERMÉABILITÉ DE LA PAROI INTESTINALE

VIS-A-VIS DES MICROBES DE L'INTESTIN

Par M. le Dr Lucien BECO

Assistant à l'Université de Liège.

La pénétration dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins des bactéries qui constituent la flore normale ou qui sont les hôtes accidentels de l'intestin est une des grosses questions de la biologie et de la pathologie générale. Cette pénétration est-elle habituelle, ou sinon quel est le mécanisme qui y met obstacle? Se réalise-t-elle plus ou moins facilement, à la faveur de certaines circonstances morbifiques, et à la faveur desquelles? Quelle est l'importance de la voie intestinale comme porte d'entrée des infections? Quel est son rôle dans la genèse de la putréfaction cadavérique? Voilà quelques-uns des multiples aspects sous lesquels cette question se présente. Elle a fait l'objet de travaux nombreux et, dans ces dernières années, on paraissait s'accorder à attribuer à la voie intestinale une place notable dans la pathogénie des infections. Un travail récent de M. Neisser[1], inspiré par Flügge, tend à réagir contre cette opinion. S'appuyant sur des expériences nombreuses et pour la plupart intéressantes, mais leur donnant une interprétation souvent erronée, à notre avis, et des conclusions qui quelquefois en dépassent la portée, Neisser, sans contester formellement la possibilité des auto-infections à point de départ intestinal, voudrait en voir réduire notablement l'importance et la fréquence. C'est, somme toute, un procès de tendance. Présentée de cette manière, la thèse de Neisser ne peut être discutée en bloc et force nous sera, au cours de

cette revue dans laquelle nous voulons exposer l'état actuel de la question, d'entrer dans le détail des expériences de l'auteur.

On sait, non pas depuis les travaux de Fodor[2] parus en 1884 ainsi que le déclare Neisser, mais depuis le mémoire de Pasteur[3], publié dans les *Comptes rendus* de l'Académie des sciences de 1863, que le sang d'un animal sain, recueilli en grande masse, avec pureté, se conserve indéfiniment sans subir de vraie putréfaction. Sur la foi d'observations histologiques, sans essai de culture, Zahor[4] avait autrefois affirmé la présence normale des microorganismes au sein des tissus profonds. Zweifel[5] s'appuyant sur les résultats d'expériences viciées par d'évidentes fautes de technique, concevait notre milieu organique comme étant traversé sans cesse par des germes de putréfaction (Faulniss-Keime), auxquels leur caractère étroitement anaérobie imposait une existence purement latente. Les travaux de Hauser[6], Meissner, Fodor[7], réduisirent à néant ces hypothèses, et l'opinion de Pasteur fut ainsi accréditée. Jusque dans ces derniers temps, il fut unanimement admis que le sang circulant et les tissus profonds qu'il irrigue sont, à l'état normal, exempts de microorganismes. A la suite de Flügge, des recherches de son élève Wyssokowitsch[8] et d'Orloff[9], l'épithélium intestinal fut considéré comme une barrière absolue à la pénétration des bactéries habituelles de l'intestin et même de beaucoup de microbes pathogènes qui pouvaient s'y trouver fortuitement. Sans doute, ainsi que Ribbert[10] et Bizzozero[11] l'avaient montré chez le lapin et le chien, les germes pouvaient arriver jusque dans la profondeur des follicules glandulaires, mais pas au delà.

Les choses en étaient là quand, dans une note lue à la Société de biologie le 9 février 1895, MM. Desoubry et Porcher[12], relatèrent des expériences entreprises à l'instigation de Nocard[13], expériences qui tendaient à démontrer que chez le chien, dans la digestion d'un repas riche en substances grasses, les chylifères entraînent dans la circulation lymphatique de nombreuses bactéries venues de l'intestin. Quelques semaines plus tard, dans une nouvelle communication[14], les mêmes expérimentateurs affirmaient que les microbes charriés par le chyle arrivent dans la circulation générale ; le plus grand nombre est arrêté et détruit dans les poumons ; de ceux qui franchissent la circulation pulmonaire, une partie est encore filtrée dans les organes ; un petit nombre se retrouve dans le réseau veineux de la grande circulation. Enfin l'état de jeûne abaisserait, mais sans le rendre nul,

le *nombre de bactéries* rencontrées dans le sang. On conçoit aisément l'importance de pareils faits. Si leur réalité était bien établie, il fallait modifier totalement la conception régnante du mécanisme de défense de l'organisme contre les bactéries qu'il héberge dans le tractus intestinal. Le pouvoir protecteur de l'épithélium était abandonné. La lutte contre les microorganismes se concentrait dans le milieu humoral lui-même; et c'est dans les modifications des propriétés bactéricides ou phagocytaires de ce milieu qu'il fallait chercher la *source*, le *point de départ* d'une foule d'auto-infections. Neisser chercha d'abord à vérifier ces faits et les conclusions auxquelles il arrive sont diamétralement opposés à celles de MM. Desoubry et Porcher.

Six chiens sont divisés en deux lots : trois sont tués à jeun, trois autres, abondamment nourris de viande et de graisse chargées artificiellement de microbes divers, sont sacrifiés en pleine digestion. La lymphe est prélevée aseptiquement dans le canal thoracique; plusieurs centimètres cubes sont ensemencés en gélose, gélatine et bouillon; ces milieux restent stériles.

D'autre part, la lymphe n'est douée d'aucune propriété bactéricide; tout au moins, celles-ci seraient insuffisantes pour empêcher le développement des microbes qui pourraient s'y trouver. Les ganglions mésentériques de moutons et de bœufs fraîchement tués n'ont régulièrement donné aucune culture. Des fragments notables de mésentère, avec leurs vaisseaux lymphatiques découpés aseptiquement sur des animaux sains, ont été trouvés stériles. Enfin, les différents organes cultivés avec des précautions minutieuses n'ont donné lieu à aucun développement de bactéries. De cet ensemble de recherches, il résulte qu'il faut attendre de nouveaux faits pour se rallier aux conclusions de MM. Porcher et Desoubry et que, jusqu'à nouvel ordre, il convient d'admettre que, dans l'état normal, les microbes de l'intestin n'en franchissent pas la paroi.

Jusqu'où va ce pouvoir protecteur ? Quelles sont les circonstances pathologiques nécessaires pour l'annihiler ? Nous arrivons ici au côté délicat et obscur du problème, car nous devons recourir aux matériaux d'observation clinique et nous avons à tenir compte d'une foule d'éléments contingents qu'il ne nous est pas possible d'élaguer, par un dispositif expérimental, pour la plus grande facilité de notre raisonnement.

Tout d'abord, il existe des infections dont le point de départ intestinal possible est hors de conteste. Ainsi : le charbon intes-

tinal, l'entérite tuberculeuse primitive amenant secondairement, ainsi que Ponfick l'a montré, la tuberculose du canal thoracique; de même, l'actinomycose intestinale, la fièvre typhoïde (abstraction faite de la spécificité de son bacille) et, dans le domaine expérimental, le choléra des poules. Neisser admet tout cela; mais ce qui nous surprend, c'est la facilité avec laquelle il accepte la colibacillose d'origine intestinale. Nous citons textuellement : « Dasselbe gilt für einzelne, zur grossen Gruppe der Colibakterien gehörige Arten ». Or si, dans ces dernières années, on a voulu grandir l'importance de la porte d'entrée intestinale, c'est surtout en faveur de l'infection colibacillaire; il suffit, pour s'en convaincre, de parcourir les tableaux consignés dans la revue de Wurtz [15]. Et une fois cette colibacillose admise, même avec des restrictions que Neisser ne formule pas, il nous semble que sa thèse est bien ébranlée. En effet, à moins d'attribuer au colibacille, lorsqu'il infecte l'organisme, une origine extrinsèque et des propriétés biologiques différentes de celles qu'il possède dans sa vie saprophytique, l'infection colibacillaire doit nécessairement être considérée comme une auto-infection au sens rigoureux du mot, c'est-à-dire une modification du milieu organique permettant à un microbe, commensal habituel inoffensif, de franchir la barrière que lui oppose la muqueuse normale. Nous nous hâtons de dire que, pour notre part, nous sommes fort sceptique à l'endroit de la plupart de ces colibacilloses, l'infection urinaire mise à part.

Dans ces dernières années, on a très fréquemment décrit, à la suite d'entérites violentes ou prolongées, spécialement chez les nourrissons, des infections de l'organisme se manifestant sous la forme de pyodermites, de broncho-pneumonies, de suppurations profondes... Il était naturel d'établir entre cette succession de symptômes une relation étroite et de chercher la porte d'entrée de l'infection dans la muqueuse intestinale dont un processus morbide grave devait avoir modifié la constitution anatomique et les propriétés biologiques. C'est ainsi que l'on a décrit les entérites cholériformes à bacterium coli; que l'on a voulu faire de la période de réaction du choléra asiatique, l'expression d'une infection colibacillaire secondaire; que l'on a créé le groupe des broncho-pneumonies des nourrissons à bacterium coli. En fait, de pareilles déductions cliniques sont loin d'être rigoureuses et, à priori, on peut tout aussi bien interpréter les faits en disant que la maladie intestinale a simplement préparé l'organisme à une infection venue d'ailleurs.

La relation devient plus vraisemblable si l'on démontre que l'agent infectant est un parasite habituel de l'intestin, à la condition que cette démonstration soit faite pendant la vie du malade. Or l'histoire de la colibacillose a été basée sur des constatations bactériologiques faites à l'autopsie. Il y a eu sans doute quelques exceptions, mais la plupart ne sont guère probantes.

Ainsi, le fait de Sittman et Barlow [16] se rapporte à une septicémie colibacillaire dont le point de départ était une infection urinaire. Les observations de Hanot [17], en outre qu'il s'y agit plutôt d'une infection ascendante des voies biliaires ont été faites à un moment trop rapproché de la mort pour être bien concluantes.

En 1891, Wurtz et Herman [18] ont démontré qu'en examinant, au hasard les cadavres, vingt-quatre à trente-deux heures après la mort, on trouve dans la moitié des cas le bacterium coli seul ou associé dans le foie, la rate, les reins ou dans plusieurs de ces organes à la fois. De cette constatation si fréquente, ils tiraient avec justesse cette conclusion qu'on ne peut se baser sur des résultats d'autopsie pour attribuer, dans un cas donné, au bacterium coli la cause de la maladie ou de la mort. Nous avons repris cette question [19].

Il y avait lieu de se demander si la pénétration des organes profonds par les bactéries intestinales s'effectuait bien *post mortem*, ainsi, qu'*a priori*, on devait le supposer.

En cultivant la rate de vingt-cinq cadavres une demi-heure en moyenne après la mort, c'est-à-dire bien avant tout commencement de putréfaction, nous y avons trouvé, déjà alors, le bacterium coli dans près de la moitié des cas, et cela sans qu'il existât nécessairement une entérite concomitante. Comme le bacterium coli ne pouvait avoir été amené dans la rate que par la circulation, il en résultait nécessairement que la pénétration de cette bactérie était un fait banal, tout au moins dans les derniers temps de la vie, et que sa présence dans le torrent circulatoire, pendant l'agonie pas plus qu'au moment de l'autopsie, ne pouvait prouver en faveur d'une infection colibacillaire. Nous savons donc aujourd'hui que pendant l'agonie la paroi intestinale devient fréquemment perméable aux bactéries qui la tapissent.

C'est là au reste un fait que l'on a bien fréquemment l'occasion d'observer au laboratoire. Maintes fois il nous est arrivé de voir des cobayes ou des lapins, qui avaient servi à une expérience quelconque, succomber à une diarrhée entraînant une cachexie

rapide. A leur autopsie, pratiquée aussitôt après leur mort, nous trouvions du bacterium coli dans tous les organes profonds. Dans un travail récent de P. Teissier [20] on voit rapporter des faits analogues.

Ce n'est pas seulement pendant l'agonie vulgaire que l'on peut observer l'effraction de la muqueuse intestinale ; et l'expérience nous a appris qu'il était possible de déterminer, à coup sûr, la dissémination des microbes de l'intestin dans l'organisme. A lire le travail de Neisser, on ne s'en douterait guère, il est vrai, car son auteur paraît ignorer ces travaux expérimentaux et lui-même n'aurait obtenu que des résultats constamment négatifs.

En 1892 [21] Wurtz a montré que, chez les animaux, l'intoxication arsénicale, la mort par le froid, l'asphyxie déterminent régulièrement l'exode des germes de la cavité intestinale et leur dissémination, avant la mort, par les vaisseaux portes probablement. Nous [22] sommes arrivé aux mêmes résultats en intoxiquant les animaux par l'émétique et la cantharidine. L'occlusion mécanique du rectum, comme l'ont montré Possner et Lewin [23], est pareillement suivie de l'envahissement de tous les organes. Comment expliquer, étant donnés tous ces faits, les résultats négatifs de Neisser? Il s'est servi, comme irritant de l'intestin, de débris de verre broyés qu'il mélangeait à la nourriture, chargée de microbes pathogènes ou non, et d'agents chimiques comme le fluorure de sodium et l'huile de croton. Nous n'avons aucune expérience du fluorure, mais, au début de nos recherches, nous avions utilisé l'huile de croton qui nous avait constamment donné un résultat négatif.

Si nous consultons les protocoles des expériences de Neisser, nous les trouvons consignés dans deux tableaux. Le premier comprend les autopsies stériles — vingt-six animaux, le second relate les « nicht sterile Sectionen » — treize animaux. Comme on le voit, le rapport est de un à deux. Neisser déclare que tous ces résultats positifs sont viciés par des fautes de technique (Versuchsfehlern), et il fait remarquer qu'en la matière les résultats négatifs sont seul probants. Il est facile de répondre à cela qu'il est tout aussi peu scientifique d'attribuer, sans motif sérieux, un résultat positif à une contamination accidentelle, que de ne pas tenir compte de cette source d'erreur. Et, à vrai dire, il ne nous semble pas possible d'admettre que les plaques de Neisser pouvaient se couvrir de colonies (Uebersät) ; que, dans plusieurs cas, tous les organes donnaient, si le tissu ensemencé était réellement

stérile. Il n'est pas davantage recevable de prétendre qu'il est difficile de faire aseptiquement une culture du rein droit, à cause de sa situation profonde, quand, pour cela, il suffit de l'extraire de la cavité abdominale, de cautériser sa face convexe avec une baguette de verre portée au rouge et d'implanter à travers l'eschare un fil de platine ou un crochet flambés. Souvent — et nous avons répété cette manœuvre dans le laboratoire du professeur Straus — nous avons ensemencé des fragments notables du foie et la rate entière d'un cobaye dans des tubes de bouillon qui restaient indéfiniment stériles. C'est l'enfance de l'art.

Que Neisser ne trouve aucune concordance dans ses résultats positifs, cela va de soi, si l'on admet que l'envahissement de l'organisme par les microbes intestinaux n'est qu'un épiphénomène, sans relation nécessaire avec l'intoxication ou la maladie qui l'ont amené. Nous allons revenir sur ce point. Nous nous croyons donc fondé à interpréter, contre sa propre thèse, les expériences de Neisser et à croire que, malgré les conditions défavorables où il s'est placé, l'effraction de la muqueuse intestinale pendant la vie s'est fréquemment présentée.

Deux questions se posent naturellement. Cette dissémination des germes dans l'organisme implique-t-elle, nécessairement et dans tous les cas, la mort prochaine de l'organisme envahi? Il n'en est rien car Wurtz et Hudelo[24] ont observé l'exode des bactéries intestinales chez des animaux intoxiqués par des doses d'alcool insuffisantes pour tuer les témoins. D'autre part, quelle est la signification réelle de cet envahissement? Peut-il être considéré comme réalisant dans l'organisme une véritable septicémie? En d'autres termes, dans une entérite toxique, la dissémination des germes intestinaux dans les organes profonds constitue-t-elle le véritable danger de l'intoxication, ou n'est-elle qu'un épiphénomène nullement nécessaire et dont l'importance disparaît totalement derrière celle de la cause qui l'a amené? Ce que l'on sait de l'intoxication expérimentale arsenicale et stibiée répond parfaitement à cette question. Nous avons montré[22] que, dans le choléra arsénical ou stibié, lorsque les animaux succombent rapidement, soit dans les 24 heures, la culture du sang et des organes reste régulièrement stérile. D'autre part, dans une autre série d'expériences inédites faites dans le laboratoire de M. Straus, nous avons intoxiqué lentement un lot de cobayes par la liqueur de Fowler; ils dépérissaient progressivement et mouraient, au bout de 2 à 4 semaines, sans envahissement des organes. Suivant les

conditions où l'on se place, suivant la résistance des sujets, la mort par l'arsenic ou l'antimoine s'accompagne ou non de la pénétration des microbes intestinaux dans l'économie. Cette pénétration n'est qu'un phénomène accessoire. Qu'il intervienne à un titre quelconque dans le *mode* de la mort, nous ne le contestons pas. Ce que nous voulons combattre, c'est l'erreur de raisonnement qui aboutirait, en fin de compte, à faire du choléra nostras ou d'une entérite toxique quelconque, une variété de colibacillose.

Un côté intéressant de la question qui nous occupe ce sont ses rapports avec la putréfaction cadavérique. Duclaux[25] a magistralement tracé son tableau, décrit sa marche dont l'intestin est le point de départ incontesté. Mais à quelle époque commence-t-elle? On possède, sur ce point, bien peu de documents sérieux, et il semble qu'il règne dans la science beaucoup d'incertitude. Dans nos expériences sur l'intoxication par l'émétique, nous avons vu que, chez les animaux tués brusquement et chez les lapins qui succombaient rapidement avant que l'exode des bactéries eût eu le temps de se faire, les viscères restaient longtemps, jusqu'à *neuf jours*, sans qu'un seul germe aérobie ou anérobie les eût pénétrés. Cependant, ces animaux restaient exposés à une température moyenne de 16°, bien supérieure par conséquent à celle qui règne habituellement dans les morgues pendant la plus grande partie de l'année. Chez ces animaux, on ne constatait pas, à l'autopsie, la putréfaction vraie, c'est-à-dire les viscères gonflés, remplis d'un liquide putride mélangé de bulles gazeuses, que l'on voyait chez les lapins dont l'organisme avait été envahi par les bactéries avant la mort. Et nous sommes conduit à nous demander si la variabilité si grande de la marche de la putréfaction n'est pas due, toutes choses égales d'ailleurs, à ce que, suivant le genre de mort, les bactéries sont ou ne sont pas apportées dans les tissus pendant l'agonie. Nous n'insistons pas sur ce point, qui ressort plutôt à l'hygiène et à la médecine légale. M. Malvoz[26] poursuit en ce moment des recherches dans cette direction. Il en publiera prochainement les résultats. Ce qui intéresse surtout le bactériologue et le clinicien qui étudie le cadavre pour se rendre compte des phénomènes d'infection qu'il a observés pendant la vie, c'est l'envahissement des cadavres *post mortem*, pendant le délai habituel qui sépare la mort du moment de l'autopsie. Le travail récent d'Achard et Phulpin[27] nous a apporté des documents intéressants sur cette question.

Mais nous ne pouvons être d'accord avec ces auteurs sur

l'interprétation des faits qu'ils ont observés. Nous ne croyons pas qu'il se fasse, dans les heures qui suivent le décès, un exode des bactéries des diverses cavités, exode dans lequel elles se devanceraient les unes les autres, plus ou moins rapidement. Nous croyons, au contraire, que lorsque la circulation a cessé, les bactéries n'émigrent pas facilement hors des cavités naturelles; seulement, après la mort, les microbes saprophytes, présents déjà au sein de nos organes, pullulent et étouffent les espèces qui leur étaient associées. Chez l'homme aussi bien que chez l'animal, lorsque le tissu profond ne meurt pas stérile, auquel cas, nous l'avons dit, il le reste longtemps, nous avons presque toujours constaté, au moment de la mort, la présence d'une flore microbienne variée, quelquefois très riche. Dans les heures qui suivent, parfois très rapidement, la flore s'uniformise (ce que Dallemagne[28] avait déjà montré pour le tube digestif) et si le b. coli avait envahi l'organisme pendant l'agonie, on a grande chance de le retrouver seul vingt-quatre heures plus tard. On connaît l'observation de Veillon et Jayle[29] trouvant le b. coli dans une collection purulente hépatique qu'une exploration antérieure leur avait révélée stérile, et le fait plus suggestif encore de Charrin et Veillon[30] décelant, à l'autopsie, le b. coli pur dans l'exsudat d'une péritonite où, vingt-quatre heures auparavant, le pneumocoque pullulait.

Il résulte de cela que si à l'autopsie d'un cadavre on trouve dans le sang ou les organes profonds des microbes habituellement pathogènes, tels que le streptocoque, le pneumocoque, voir même le staphylocoque, on est en droit d'affirmer qu'ils ont infecté l'organisme, de son vivant[1].

D'autre part, si la culture ne les décèle point et si le tissu n'est pas stérile, on ne peut en conclure que cette infection, par les pathogènes habituels, n'a pas eu lieu.

Il nous reste une considération à présenter. Nous avons vu que pendant l'agonie et sous l'influence d'intoxications graves, la muqueuse intestinale devient fréquemment perméable. Dans ces conditions, il se fait un exode en masse des bactéries de l'intestin. Généralement, mais pas toujours, la mort de l'organisme envahi survient rapidement.

On peut concevoir que, en dehors d'une dépression aussi profonde de la résistance vitale, dans des conditions qui, sans être

1. Nous réservons, bien entendu, le cas où le cadavre serait exposé à une température élevée.

normales, sont compatibles avec un état de santé relatif, le pouvoir protecteur de l'épithélium soit mis en défaut, sur l'un ou l'autre point du trajet de la muqueuse. Ainsi des microbes pourraient pénétrer en petit nombre, dans la circulation lymphatique ou sanguine. Ils seraient alors détruits dans le sang, en pleine possession de ses propriétés bactéricides et phagocytaires, ou bien éliminés par les émonctoires naturels, spécialement par les reins.

On sait depuis les recherches de Kannenberg, et surtout la thèse d'Enriquez[31], que l'urine de gens en apparence bien portants peut renfermer des organismes pathogènes.

Récemment Chvostek et Egger[32] ont démontré que, pendant les accès fébriles de la malaria ou consécutifs à une injection de tuberculine, le staphylocoque pyogène et même le bacterium coli — en dehors de toute infection urinaire — sont éliminés par l'urine. D'après eux, c'est vraisemblablement l'intestin qu'il faut incriminer comme porte d'entrée.

Lorsque des microbes partis de l'intestin arrivent ainsi dans le sang ou dans la lymphe, ils ne sont pas fatalement détruits ou éliminés; et on peut admettre que des organes, qui se trouvent en état d'infériorité de résistance, leur donnent asile et permettent leur multiplication latente. Ce n'est là qu'une hypothèse; mais d'après les faits connus, on est autorisé à la formuler et c'est à une analyse minutieuse qu'il appartient d'établir son fondement, dans chaque cas particulier.

A ce propos, nous connaissons l'histoire d'une jeune fille de 16 ans, ne présentant dans ses antécédents qu'une fièvre typhoïde, dans l'enfance et une attaque de rhumatisme articulaire aigu, à 10 ans, sans récidive. Depuis cette époque la santé était parfaite, la menstruation s'était établie normalement. Le 30 mai dernier, s'étant couchée bien portante, elle se réveille subitement dans la nuit avec de violentes douleurs abdominales et de la tendance au collapsus. Le lendemain, on constatait des signes évidents de péritonite avec obstruction intestinale complète. Deux jours après, on amène la malade dans le service du professeur von Winiwarter où elle subit la laparotomie. Alors qu'on s'attendait à voir une appendicite perforée, on se trouve en présence d'une petite quantité de liquide rougeâtre, louche, épanchée dans le péritoine, et d'un groupe de ganglions mésentériques en état d'inflammation aiguë. Un de ces ganglions renfermait, à son centre, une collection purulente qui s'était ouverte, amenant un volvulus inflammatoire et de la péritonite. Le pus de

l'abcès et l'exsudat péritonéal ne contenaient ni anaérobies, ni bacilles tuberculeux, mais une culture pure de staphylococcus pyogenus albus.

Chez cette femme en pleine santé, il existait donc une adénite mésentérique latente et il ne paraît pas que l'on puisse chercher ailleurs que dans l'intestin la porte d'entrée du staphylocoque.

Dans l'état actuel de la science, il n'est pas possible de résumer en quelques conclusions fermes cette question de la perméabilité de l'intestin. Nous espérons avoir montré combien la solution des problèmes qu'elle comporte, sous ses divers aspects, offre d'intérêt pour le biologiste et pour le clinicien.

Peut-être voudra-t-on bien nous accorder que les tendances de Neisser — encore que celui-ci n'ait envisagé qu'incomplètement la question — sont en désaccord avee des faits dûment établis.

BIBLIOGRAPHIE

1) M. Neisser. — *Ueber die Durchgängigkeit der Darmwand für Bakterien.* (*Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten*, 25 juin 1896.)

2) V. Fodor. — *Ueber Bakterien im Blute des gesunden Thieres.* (Ref. im. *Baumgärtnerei. Jahresbericht*, 1885-1886.)

3) Pasteur. — *C. R. Acad. des sciences*, 1863.

4) Zahor. — *Untersuchungen über das Vorkommen von Spaltpilzen im normalen thierischen Körper.* (Ref. im. *Baumg. Jahr.*, 1887.)

5) Zweifel. — *Gibt es im gesunden lebenden Organismus Fäulnisskeime, ibid.*, 1885.

6) Hauser. — *Ueber das Vorkommen von Mikroorganismen im lebenden Gewebe gesunder Thiere.* (*Archiv, für exper. Patholog. und. Pharmak.* 1883.)

7) V. Fodor. — *Loc. cit.*

8) Wyssokowitsch. — *Ueber die Schicksale der in's Blut injicirten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter.* (*Zeitschrift für Hygiene*, 1886.)

9) Orloff. — *Materiale zur Frage ü. d. Eintrittwege der Mikrobien in dem thierischer Organismus.* (Ref. *im Baumg. Jahr.*, 1887.)

10) Ribbert. — *Ueber das Vorkommen von Spaltpilzen in der normalen Darmwand des Kaninchens.* (*Deutsche medizin. Wochenschrift*, 1883.)

11) Bizzozero. — *Ueber das constante Vorkommen von Bakterien in den Lymphfollikeln des Kaninchendarms.* (*Centralblatt. f. die mediz. Wissenchaft*, 1885, p. 801.)

12) Desoubry et Porcher. — *De la présence de microbes dans le chyle normal du chien.* (*C. R. Soc. biol.*, 9 février 1895.)

13) NOCARD. — *Remarques sur la note précédente. Ibid.*
14) PORCHER et DESOUBRY. — *De la présence de microbes dans le sang de la circulation générale chez le chien.* (*C. R. Soc. biol.*, 4 mai 1895).
15) WURTZ. — *Le colibacille.* (*Archives de méd. expér.*, 1893).
16) SITTMAN et BARLOW. — *Deutsch. Archiv. f. klin. Medizin*, 1894.
17) HANOT. — *Ictère hypothermique grave colibacillaire.* (*Société de médecine* et *Gazette des hôpitaux*, 1894.)
18) WURTZ et HERMAN. — *Archives de méd. exp.*, 1891.
19) BECO. L. — *Étude sur la pénétration des microbes intestinaux dans la circulation générale, pendant la vie.* (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.)
20) P. TEISSIER. — *Contribution à l'étude du tétragène* (*Archives de méd. expér.*, 1896).
21) WURTZ. — *C. R. Soc. biol.*, nos 39 et 40, 1892.
22) *Loc. cit.*
23) POSSNER et LEWIN. — *Ueber Selbstinfection von Darm.* (*Berliner klin. Wochenschr.*, 1895. 133-134.)
24) WURTZ et HUDELO. — *C. R. Soc. biol.*, 6 janvier 1895.
25) DUCLAUX. — *Chimie biologique.*
26) MALVOZ. — *La putréfaction.* (*Scalpel*, 5 décembre 1895.)
27) ACHARD et PHULPIN. — *Contribution à l'étude de l'envahissement des cadavres.* (*Arch. de méd. exp.*, 1894, n° 1.)
28) DALLEMAGNE. — *Contribution à l'étude des microbes du tube digestif des cadavres.* (*Académie de médecine de Belgique*, 1894.)
29) VEILLON et JAYLE. — *C. R. Soc. biol.*, 1891.
30) CHARRIN et VEILLON. — *C. R. Soc. biol.*, 5 janvier 1894.
31) ENRIQUEZ. — *Thèse de la Faculté de médecine de Paris*, 1892.
32) CHVOSTEK et EGGER. — *Zur Frage der Verwerthbarkeit bacteriologischer Harnbefunde für Schlusse auf die Aetiologie der Erkrankungen.* (*Wiener klinische Wochenschrift*, 23 Juli 1896.)

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les explosifs et les explosions au point de vue médico-légal, par M. P. **Brouardel**, doyen de la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Institut. 1 vol., 1897. J.-B. Baillière, éditeur.

La nouvelle série de ses leçons, que vient de publier M le professeur Brouardel, porte sur un sujet tout nouveau, qui n'a guère encore été envisagé au point de vue médico-légal que dans des monographies rares et disséminées. C'est qu'en effet la découverte des explosifs est relativement récente ; les accidents sont demeurés rares jusqu'au moment où la fabication des explosifs a pris un développement considérable ; et d'autre part, les médecins ne sont que rarement et depuis peu de temps commis comme experts à la suite d'explosions accidentelles ou criminelles.

Avant d'aborder un sujet aussi nouveau, il était important de définir et de préciser le rôle du médecin légiste dans les explosions ; c'est ce que fait M. le professeur Brouardel dès le début et dans la préface de son ouvrage : « Le médecin, dit-il, est appelé à s'occuper des explosions dans deux circonstances : au palais de justice lorsqu'est survenu un accident ; au sein des conseils d'hygiène, pour étudier les mesures propres à en prévenir la possibilité. » Dans le premier cas, c'est-à-dire dans les affaires médico-légales, le rôle du médecin est fort important, car seul il peut connaître les conséquences des blessures propres à chaque explosion, préciser les causes de cette explosion par l'aspect et la gravité variables des blessures et des brûlures, et parfois même, comme nous le verrons à propos des explosions de dynamite, par l'examen microscopique des poussières.

Dans une question aussi nouvelle, on ne pouvait songer à faire dès maintenant une description didactique de ces accidents, aussi M. Brouardel n'a-t-il voulu que marquer le but à atteindre en groupant les éléments épars de cette question.

Depuis le début pourtant si récent de l'intervention du médecin légiste cité comme expert dans les affaires d'explosion, son rôle s'est modifié, ou plutôt élargi ; il n'intervenait d'abord qu'au civil ; il peut maintenant intervenir au criminel, et dans quelques cas, les caractères des blessures peuvent lui permettre de déterminer s'il y a eu accident ou crime.

Nombre d'accidents sont communs à la plupart des explosions : telles sont les blessures faites par l'enveloppe qui renfermait l'explosif, par des objets violemment déplacés ou brisés, par l'effondrement du bâtiment,

puis les brûlures, enfin l'asphyxie ou l'intoxication par les gaz produits au moment de l'explosion. Mais quelques caractères différentiels permettent dans certains cas au médecin légiste de reconnaître, par l'aspect et la nature des blessures, la cause de l'explosion et la nature même de l'explosif.

Après avoir étudié les explosions par le gaz d'éclairage, par l'acétylène, M. Brouardel décrit les explosions dues à l'hydrogène carboné : c'est à la combustion de ce gaz que sont dues les explosions rares, il est vrai, de gaz méphitiques provenant de puits, et celles beaucoup plus fréquentes de gaz des fosses d'aisances : il existe, en effet, dans ces fosses, à côté de gaz toxiques (hydrogène sulfuré et sulfhydrate d'ammoniaque), un gaz explosif, l'hydrogène carboné.

Les carbures d'hydrogène liquides tels que l'éther de pétrole, l'essence de pétrole, dégagent des vapeurs qui, en présence d'un corps en ignition, s'enflamment et provoquent une explosion généralement suivie d'incendie : les brûlures sont profondes, le pétrole projeté continuant à brûler après avoir imbibé les vêtements. Socquet a décrit dans ces cas des ecchymoses et des ulcérations superficielles de l'estomac et du duodénum. Les explosions par les vapeurs d'éther ou d'alcool sont très comparables aux précédentes : les brûlures sont pourtant en général plus superficielles.

Après cette étude des explosions par ignition, M. Brouardel envisage les explosions par gaz comprimé, sans ignition (CO^2 ou air comprimé) : on a parfois parlé dans ces cas de l'existence de brûlures, mais M. Brouardel fait très judicieusement observer qu'il s'agit là non de brûlures, mais de gelures dues au froid produit par la détente brusque du gaz comprimé.

Les explosions de machines à vapeur, d'appareils à chauffage par l'eau chaude provoquent des brûlures bien différentes de celles produites par le gaz en ignition : les vêtements sont intacts ; il existe des phlyctènes, la peau est désorganisée, les muscles ont l'aspect et l'odeur du bœuf bouilli. Il faut cependant savoir que parfois, il peut y avoir brûlures par ignition, si l'explosion a déterminé la projection au dehors du contenu du foyer de la machine.

L'explosion du grisou, dans les mines, détermine des lésions assez spéciales consistant en ecchymoses, suffusions sanguines, ulcérations dans la muqueuse buccho-pharyngée et laryngo-trachéo-bronchique ; et on note également des foyers d'apoplexie pulmonaire. C'est ce que les mineurs décrivent pittoresquement en disant que leurs camarades sont morts en avalant le feu. Or, on sait, et Regnard l'a démontré expérimentalement, que ces lésions sont dues à l'explosion des gaz introduits dans les voies aériennes. Dans ces explosions, les brûlures cutanées sont superficielles ; c'est un flambage de la peau. Mais le charbon s'incruste sur la peau et leur donne l'aspect de brûlures au troisième degré.

Il peut encore y avoir dans les mines des explosions dues aux fines

poussières de la houille (Riembault), et dont les accidents sont comparables à ceux du grisou. De ces explosions on doit rapprocher celles des moulins et des boulangeries par la folle farine qui se répand dans l'atmosphère (J.-B. Dumas, Carnot).

Les substances explosives utilisées dans l'industrie, dans l'art militaire et dans un but criminel sont très nombreuses, et leur nombre s'accroît tous les jours. Parmi ces substances, M. Brouardel n'étudie que celles qui ont provoqué des expertises médico-légales : le fulminate de mercure, le chlorate de potasse, le picrate de potasse, la dynamite. A propos de fulminate de mercure et de livres explosifs, M. Brouardel signale la possibilité de radiographier ces engins, le fuminate de mercure laissant très difficilement passer les rayons de Rœntgen. Quelques planches annexées à cette leçon reproduisent de fort belles radiographies d'engins explosifs, faites au laboratoire municipal par MM. Ch. Girard et Bordas.

Les explosions de dynamite, si fréquentes dans ces dernières années, sont longuement étudiées par M. Brouardel. La dynamite est, on le sait, un mélange de nitroglycérine et de tripoli, silice terreuse qui contient une grande quantité de diatomées; grâce à cette particularité, l'examen microscopique des cendres permet de faire le diagnostic de la nature de l'explosif.

L'examen du local et des dégâts qu'y a produits l'explosion, les caractères des blessures donnent les éléments complémentaires de ce diagnostic. Avec la dynamite, l'action la plus puissante se fait par la base : les planchers s'effondrent, les caves sont éventrées; tout est recouvert d'une poudre blanche : les cheveux et la barbe des victimes sont poudrés à frimas. Si par hasard la peau est recouverte d'un enduit noir, comme le cas s'est présenté pour Véry dans l'explosion du boulevard Magenta, c'est que l'engin contenait un mélange de dynamite et de poudre à canon.

L'examen du corps des victimes de l'explosion permet de constater des particularités des plus curieuses. Il y a des décollements considérables de la peau, par suite de la dépression subite qui se produit d'abord dans le foyer de l'explosion; ce n'est qu'après cette dépression que survient l'hyperpression (Sarreau, Vieille). Cela explique que souvent, le corps des victimes, ou même les personnes qui étaient présentes dans le local où s'est produite l'explosion et qui s'en sont tirées saines et sauves, sont complètement ou presque complètement déshabillées.

La dynamite donne le minimum de brûlures, mais elle donne un nombre considérable de blessures : tout ce qui se trouve dans l'endroit où se produit l'explosion devient projectile; c'est ainsi qu'on a pu compter plus de mille plaies sur le corps d'Hamonot, victime comme Véry de l'explosion du boulevard Magenta. Ces plaies sont petites, nettes comme une section par un instrument tranchant. Elle sont saignantes et vermeilles, peu douloureuses, donnent lieu à des hémorrhagies fré-

quentes, immédiates, parfois mortelles. Lorsqu'elles sont entourées d'un cercle noir, c'est qu'il y a mortification due à la contusion. Les parties recouvertes de poils sont presque toujours protégées.

Les projectiles innombrables qui ont déterminé ces blessures emportent avec eux de nombreux germes d'infection, et les blessés succombent le plus souvent à la septicémie; telle fut la mort de Véry et celle d'Hamonot.

Cette rapide analyse montre quel intérêt puissant s'attache à la lecture du livre de M. Brouardel : les observations et les expertises médico-légales relatées à la suite de ces leçons didactiques n'offrent pas moins d'intérêt et constituent une mine riche en documents précieux sur l'histoire médico-légale des explosions.

En publiant cet ouvrage, M. Brouardel a donc fait une œuvre véritablement nouvelle : il a ouvert un chapitre nouveau et jusqu'alors inexploré dans cette science déjà si complexe de la médecine légale.

L'étude de documents épars, les recherches personnelles de M. Brouardel dans les récentes affaires d'explosions, font de cet ouvrage un livre indispensable à tout médecin que ses devoirs professionnels peuvent faire citer comme expert dans une affaire d'explosion accidentelle ou criminelle.

D. Mosny.

Traité pratique d'Histologie, t. II, fasc. I. — *Les Epithéliums. — L'ectoderme tégumentaire*, par J. Renaut, professeur à la Faculté de médecine de Lyon. Paris, Rueff, 1897 (avec 248 figures).

M. le professeur Renaut consacre à l'étude des épithéliums en général et des épithéliums ectodermiques en particulier un volume de 604 pages: volume particulièrement intéressant, plein d'aperçus ingénieux, souvent hardis, défendus avec le talent, la clarté d'exposition bien connus du savant maître de Lyon. Nous aurions voulu faire une analyse détaillée de chaque chapitre, mais devant nous restreindre aux limites d'un simple compte rendu, nous ne pouvons que signaler quelques-uns des points les plus importants.

La première partie de ce fascicule (livre v), — le tiers environ, — renferme l'étude des épithéliums en général, sa lecture donne la clef des cas particuliers de la deuxième partie (livre vi) et permet d'aborder leur étude.

Tout d'abord, une définition des épithéliums: tissus de cellules unies par un ciment, en général dépourvus de vaisseaux. A côté d'eux, *les épithéliums vrais*, M. Renaut place sous le nom de *paraépithéliums* une série de tissus dérivés des formations épithéliales embryonnaires, ils répondent au premier terme de la définition, mais entre les cellules s'insinuent des éléments vasculaires. De ce fait, la classe des épithéliums prend une extension considérable; elle englobe, avec les revêtements cutané et digestif: le névraxe, le foie, les muscles qui prennent naissance, eux aussi, aux dépens d'un épithélium vrai.

L'auteur insiste en outre sur ce point, que l'origine d'un épithélium ne commande en aucune façon ses différenciations.

Ayant ainsi établi sa base, M. le professeur Renaut étudie la morphologie générale des épithéliums. Etablis en surfaces de revêtement, ou modelés en organes, ils ont une structure simple ou stratifiée; des cellules endothéliales, prismatiques ou cylindriques, semblables ou dissemblables dans un même organe (épith. simili-cellulaire et variocellulaire), tous sans exception reposent sur une *vitrée* amorphe dont le rôle est multiple, leurs cellules sont unies par un ciment de consistance molle servant de charpente (ciment polaire) et aussi de voie de nutrition (ciment interstitiel). Parfois les cellules s'écartent, il se forme une gangue (thèque intra-épithéliale) où se vient loger un leucocyte migrateur.

L'épithélium glandulaire occupe, et à bon droit, une large place dans ce volume. M. Renaut fait remarquer que toute cellule est susceptible de produire des parties différenciées fixes (activité formative) et des parties différenciées de passage (activité sécrétoire). Cette dernière s'atténue chez les cellules non glandulaires, tout en restant toujours « propriété active du protoplasma vivant », elle s'exagère chez les cellules glandulaires. Les différenciations de passage sont diverses: mucigène, zymogène, etc., une seule cellule peut en sécréter plusieurs; le mode de mise en liberté est variable (glandes mérocrines, glandes holocrines). Cependant, il est difficile de tracer une ligne de démarcation nette entre les divers éléments glandulaires; certaines conditions (tel, le catarrhe des glandes) peuvent modifier le type, faire une holocrine d'une mérocrine, d'une cellule séreuse une cellule mucipare. Il s'ensuit une grande difficulté à classer les glandes; tous les systèmes proposés, à base anatomique ou physiologique, sont également défectueux, l'aspect morphologique seul présente une fixité suffisante : M. Renaut l'a choisi pour sa classification.

Quel est le mécanisme de l'excrétion du produit sécrété? L'excrétion exocellulaire est due au mouvement vacuolaire; — l'excrétion exoglandulaire, à la contraction des cellules myo-épithéliales (sudoripares) ou des paniers de Boll, leurs analogues, sur la signification desquels l'auteur insiste comme il convient. Le cheminement dans le canal excréteur est dû à l'action de fibres lisses ou de cellules striées, contractiles, formant le seul revêtement du conduit; en l'absence de fibres lisses et de cellules striées, il existe là encore des paniers de Boll.

Cette première partie se termine par un très intéressant chapitre sur la vie, la nutrition, la mort, la régénération des épithéliums. Chacun de ces paragraphes aurait droit à une mention spéciale.

La deuxième partie, l'*Ectoderme tégumentaire*, s'ouvre par l'anatomie générale de la peau. Sur ce sujet, M. le professeur Renaut a des vues très personnelles qui méritent qu'on s'y arrête. Les fibres

unitives de Schrön apparaissent, grâce à l'exposé de l'auteur, avec une signification très différente de celle qu'on a l'habitude de leur attribuer. L'étude de leurs rapports réciproques, de leur situation vis-à-vis des cellules originelles, de leurs réactions histo-chimiques, le conduit à faire de ces fibres les homologues des fibres névrogliques. En outre, la formation malpighienne seule possède de tels éléments, leur disparition coïncide avec la venue des grains d'éléidine; ce sont précisément ces fibres de Schrön qui, se résorbant, deviennent l'éléidine. Celle-ci n'est donc pas kératogène comme on le pense généralement.

De même, les granulations onychogènes ne sont pas « prépondérantes dans la kératénisation unguiformatitve »; elles jouent leur rôle dans la constitution du pigment secondaire ou supérieur des *phanères cornées*.

Le chapitre: *phanères exosquelettales* montre l'épithélium devenant simplement accessoire et temporaire, réduit à dessiner l'ébauche embryonnaire.

Les chapitres se suivent: glandes sébacées, glandes sudoripares, douées du pouvoir *pimélogène;* glandes mammaires dans toute l'étendue desquelles existent les paniers de Boll...; je passe encore et à regret l'étude de la cavité buccale, des glandes salivaires, au sujet desquelles il y aurait cependant bien des détails à noter; l'étude des fosses nasales, du pharynx et des formations amygdaliennes. Mais je dois m'arrêter à l'appareil respiratoire; de tout le volume, ce sont peut-être les pages où se révèle le mieux l'habileté merveilleuse d'exposition de l'auteur. M. Renaut nous fait assister à la complication progressive des poumons dans la série des vertébrés, toujours construits histologiquement et anatomiquement, suivant un type fondamental caractéristique. Au début, le poumon est un simple alvéole volumineux (Protée); — des plicatures internes constituent un *lobulin*, groupe d'alvéoles (sirène); — le lobule, amas de lobulins, apparaît chez la grenouille. L'appareil aérophore n'existe pas encore, sa venue caractérise les vertébrés supérieurs possesseurs d'un poumon à lobules multiples groupés d'abord en un seul lobe, — en plusieurs lobes tout en haut de la série. Ces quelques lignes ne peuvent donner qu'une faible idée du chapitre lui-même; ce remarquable aperçu d'anatomie comparée est à lire attentivement en son entier.

L'espace nous manque pour dire ce qu'il serait nécessaire sur les dernières pages de ce volume: corps pituitaire, — thyroïde, — thymus, — œsophage. L'exposé y reste lumineux, émaillé de vues personnelles fort suggestives.

Pour terminer, signalons les belles et nombreuses figures, à la fois très claires et très fidèles, qui illustrent le texte faisant corps avec lui.

Au total, ce traité n'est pas un traité banal, simple mise en œuvre des connaissances actuelles; dans bien des chapitres, c'est une œuvre absolument originale. Les descriptions sont démonstratives, intéressantes, attachantes. On sent une pensée directrice et on la suit: c'est

un livre d'histologie, il veut montrer que l'histologie seule peut résoudre bien des problèmes, éclaircir bien des obscurités. Ainsi, l'épithélium ectodermique a une caractéristique, et partout où existe la formation malpighienne, il doit y avoir dérivation ectodermique, malgré les embryologistes mais conformément à l'embryologie.

La forme du style doit aussi être mentionnée, car elle ajoute un charme particulier à la valeur de ce beau livre d'anatomie.

E. Rabaud.

Leçons de pathogénie appliquée, par M. A Charrin. 1 vol., Paris, 1897. Masson, éditeur.

En quelques pages de préface, M. Charrin expose le but de cet ouvrage et l'idée directrice qui en a guidé la conception : « J'ai pensé, dit-il, que le moment était venu d'associer étroitement aux anciennes méthodes, aux procédés d'exploration légués par la tradition, les ressources de la médecine expérimentale..... J'estime qu'il convient d'associer la tradition aux tendances actuelles ; j'estime que sans rien oublier du passé, sans sacrifier quoi que ce soit de son héritage, il est juste d'utiliser les enseignements les plus récents..... D'ailleurs, je ne vois pas, au fond, de différences radicales entre deux chercheurs dont l'un travaille au laboratoire, dont l'autre observe à l'hôpital. Tous deux suivent les désordres survenus dans la structure, dans le fonctionnement, dans les sécrétions, c'est-à-dire dans l'anatomie, la physiologie, la chimie des viscères, des tissus, des cellules; il y a pourtant une nuance, c'est que le premier provoque ces désordres, tandis que le second est obligé de les attendre, de les saisir sur le fait. »

Cette conception si large, si élevée de la médecine actuelle, a dicté à M. Charrin ses leçons de clinique à l'Hôtel-Dieu, qu'il publie aujourd'hui sous le titre de *Leçons de pathogénie appliquée* ; c'est cette même conception qui a guidé les travaux et les recherches de ses élèves et de ses assistants. L'ouvrage que nous analysons est un merveilleux plaidoyer en faveur de l'union intime des anciennes méthodes d'observation et des procédés nouveaux d'observation et d'expérimentation, et l'on peut prévoir qu'avec un avocat tel que M. Charrin, le procès ne pouvait manquer d'être gagné.

Les leçons portent sur des sujets si variés et si richement documentés que nous ne pouvons guère donner un résumé de chacunes d'elles. Nous en avons exposé le but et le plan, nous devons maintenant nous borner à citer les leçons sur la fièvre typhoïde, dans lesquelles M. Charrin insiste surtout sur l'étiologie, sur la pathogénie et sur la thérapeutique par la méthode de Brand. Plus loin, ce sont les leçons sur les ictères, puis celles sur l'endocardite à staphylocoques où le rôle des amygdales comme porte d'entrée de l'infection est mis en lumière.

On ne saurait non plus passer sous silence les leçons sur la tuber-

culose, celles sur les albuminuries, celles sur la maladie de Basedow, que M. Charrin choisit comme un exemple propre à faire saisir la similitude d'action des cellules microbiennes et des cellules de notre propre organisme,

En résumé, M. Charrin, dans ses leçons, met au service de l'observation clinique, le contrôle du laboratoire et les données de l'expérimentation. Il met en évidence le rôle déterminant du microbe et l'action prédisposante, nécessaire, du terrain que peuvent venir modifier, dans le cours de l'existence, les infections ou les intoxications venues du dehors ou de notre propre organisme, que modifient également, dans la lignée des descendants, la grande loi de l'hérédité.

On voit, en somme, par ce rapide exposé, quel est l'intérêt de la lecture des leçons de M. Charrin qui s'y révèle aussi fin clinicien et minutieux observateur qu'on le savait habile expérimentateur. Cet ouvrage se recommande donc à tout médecin soucieux de savoir utiliser au lit du malade tous les moyens d'investigation que le laboratoire met à sa disposition, de chercher à s'expliquer le déterminisme des phénomènes qu'il observe, et désireux de savoir tirer de l'ensemble de ces données un diagnostic exact, un pronostic sûr et une thérapeutique utile.

E. Mosny.

La sérothérapie de la fièvre typhoïde, par **M. Funck**, Bruxelles, 1896.

Ce travail contient l'histoire du bacille typhique et de sa spécificité et d'intéressantes recherches personnelles sur le sérum antityphique.

L'auteur, dans un historique détaillé, indique d'abord les phases par lesquelles a passé l'étude du bacille typhique et montre quel appoint sont venues donner à la démonstration de sa spécificité le milieu de culture d'Elsner permettant de trouver le bacille dans les selles de typhiques, et surtout les recherches de Pfeiffer qui prouvent que le pouvoir immunisant du sérum antityphique est spécifique et reste sans effet sur le bacterium coli commune.

Dans la partie de ce mémoire réservée à ses recherches, Funck montre que la toxine typhique ne diffuse pas dans le bouillon et semble contenue dans le corps même des bacilles, puisque l'injection expérimentale de bacilles morts produit les mêmes effets que l'injection de bacilles vivants, tandis que l'inoculation de bouillons de cultures filtrés sur porcelaine reste sans effet.

Le sérum des animaux immunisés contre le bacille typhique protège les animaux contre l'infection typhique, mais non contre l'intoxication.

L'auteur a immunisé une chèvre et un cheval en leur inoculant des doses progressivement croissantes de cultures typhiques stérilisées par l'addition d'acide phénique dans la proportion de 0,5 p. 100 et il a obtenu un sérum curatif au titre de 0,001.

A l'aide de ce sérum, il a vérifié et confirmé les expériences de Pfeiffer démontrant la spécificité du sérum antityphique et l'action faiblement immunisante du sérum normal, ainsi que l'activité du sérum des convalescents de fièvre typhoïde.

Comme Pfeiffer, il a vu que le sérum antityphique n'est pas plus curatif vis-à-vis des inoculations de bacilles morts que le sérum normal; et que, par conséquent, il n'a pas de propriété antitoxique, la toxine typhique étant contenue dans le cadavre des bacilles.

Les expériences de Funck démontrent encore que le sérum antityphique possède des propriétés thérapeutiques manifestes vis-à-vis de l'infection typhique expérimentale. Mais il pense qu'actuellement rien n'autorise à employer ce sérum dans le traitement de la fièvre typhoïde chez l'homme, avant qu'on ait pu lui conférer le pouvoir antitoxique qui lui manque. H. BOURGES.

Ramifications du bacille diphtérique, par **I. Bernheim** et **C. Folger**. (Centralbl. f. Bakter., n° 1, t. XX, p. 1.)

Des aspects ramifiés du bacille diphtérique ont été décrits par quelques auteurs : par Babès (*Zeitschr. f. Hygiene* t. V. 1889 et t. XX. 1895), par Klein (*Reports of Local Governement Board*, London, 1889-1890, p. 173) et par C. Frænkel (*Hygien. Rundschau*, 1895, n° 8, p. 349). Ces formes ont été rapprochées de celles qu'on observe dans l'actinomycose et dans la tuberculose, et on a émis l'hypothèse que le parasite de la diphtérie pourrait peut-être appartenir au groupe des mucédinées.

MM. Bernheim et Folger donnent la description de formes ramifiées du bacille diphtérique, qu'ils ont observées dans des fausses membranes, et y joignent de belles photographies de leurs préparations. Ils pensent que ces ramifications sont tout à fait analogues à celles que C. Frænkel avait trouvées dans les cultures. On voit très nettement un filament se diviser en deux ou plusieurs rameaux.

Ces formes ne se voient guère que dans les exsudats venant de la gorge; ils ne les ont trouvées qu'une seule fois dans une fausse membrane venant du nez.

Si l'on ensemence sur divers milieux de culture un fragment de fausse membrane contenant ces formes ramifiées, on obtient des colonies de bacilles dont quelques-unes contiennent les mêmes filaments ramifiés. Le nombre de ces éléments ramifiés varie suivant le milieu de culture. Ils sont nombreux sur sérum, rares sur agar et dans le bouillon. Si on pratique l'ensemencement dans un œuf, comme le conseille Frænkel, on voit se développer une quantité de filaments ramifiés, la plupart des rameaux portant à leur extrémité libre un renflement en massue d'aspect tout à fait particulier. H. BOURGES.

Le Gérant : G. MASSON.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

ÉTUDE CLINIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE D'UNE PSEUDO-MYCOSE OBSERVÉE EN ALGÉRIE

PAR MM.

J. BRAULT et **J. ROUGET**

Médecin-major de 2e classe
Professeur suppléant de pathologie et de clinique chirurgicales à l'école d'Alger.

Médecin aide-major de 1re classe
Chargé du laboratoire de bactériologie du Dey.

Dernièrement, dans une communication à la Société de biologie, nous avons fait connaître le résumé de nos recherches sur une *pseudo-mycose* que nous avons rencontrée en Algérie.

Dans notre note forcément très succincte nous avons dû écourter l'histoire de cette intéressante affection, nous tenons à la reprendre ici avec tous les détails qu'elle comporte.

La *pseudo-mycose* que nous allons étudier attaque surtout le membre inférieur et se cantonne, semble-t-il, de préférence au segment jambier[1].

C'est chez des ruraux que nous l'avons observée; nos deux observations se rapportent, en effet, à un trappiste des environs d'Alger et à une jeune fille employée chez un minotier à Bouïra, en Kabylie.

1. Elle ne doit pas être très rare puisque l'un de nous a pu l'observer deux fois en six mois, à la clinique chirurgicale de l'hôpital de Mustapha.

Il n'est pas question ici d'une simple curiosité, d'une affection traînante et bénigne, nous sommes au contraire en face d'une invasion parasitaire qui, tout en restant locale, entraîne rapidement les plus graves désordres, creusant de vastes ulcères et des clapiers sous-cutanés multiples pénétrant au plus profond des muscles; elle peut, ainsi que le prouvent nos observations, compromettre un membre en l'espace de quelques mois.

Les lésions sont typiques, l'affection débute par une collection sous-cutanée arrondie que le malade compare volontiers à une *loupe;* au bout de deux ou trois semaines, la tumeur s'acumine, crève et donne issue à une matière grise, encéphaloïde qui ressemble un peu à de la *cervelle cuite.*

Cette matière concrète est parfois mélangée à du pus très épais contenant des grumeaux blanchâtres.

L'abcès vidé, d'autres se forment dans le voisinage, la peau se sphacèle et bientôt l'on constate l'apparition d'un vaste *ulcère à fond rouge vif, recouvert par places d'un enduit jaune grisâtre très adhérent.* Marche curieuse, cette ulcération gagne par endroits et excave profondément les berges qui la limitent, sur d'autres au contraire elle semble perdre du terrain, les rives sont affaissées et présentent déjà un faible liséré cicatriciel; néanmoins le processus continue et tout autour l'on voit des lésions à différents stades.

Ici ce sont des collections déjà fistuleuses, là des points ramollis, fluctuants; qui mènent après ouverture dans des galeries inter et intra-musculaires, de dimensions insoupçonnées.

En effet, l'affection gagne peut-être plus encore en profondeur qu'en surface et présente surtout le caractère *térébrant.*

Partout c'est le même pus épais, la même pulpe grisâtre qui viennent sourdre lorsqu'on presse les différents clapiers, dans les deux cas que nous avons pu voir, la marche de la maladie a été très sensiblement identique. Chez le premier malade, au bout d'un an, à part quelques îlots restés sains, les lésions avaient envahi presque toute la hauteur de la jambe et les deux tiers de sa circonférence. Chez notre deu-

xième sujet le début remontait à six mois seulement et les lésions étaient moitié moindres.

Voici d'ailleurs les observations :

OBSERVATION. I. — M. BRAULT. — E. L..., religieux, 36 ans, cloîtré depuis plusieurs années dans un couvent à quelques lieues d'Alger, entre à l'hôpital de Mustapha le 14 décembre 1895. Antécédents héréditaires : Mère morte d'une pneumonie, frère mort de tuberculose. Antécédents personnels : Bronchites fréquentes dans l'adolescence ; en 1893, troubles médullaires mal caractérisés, probablement d'origine rhumatismale, salicylate de soude, guérison.

L'histoire de l'affection qui nous occupe commence au mois de décembre 1894, le malade venait d'être soigné pour une nouvelle bronchite suspecte. A cette époque, L... vit apparaître à la jambe gauche une petite grosseur qu'il compare volontiers à une loupe. Cette petite tumeur, après être restée stationnaire pendant quelques semaines, finit par s'abcéder et laissa échapper une matière semblable à de la *cervelle cuite*.

De nouveaux abcès de même nature, mais un peu moins volumineux que les précédents, ne tardèrent pas à survenir, donnant toujours issue à la même pulpe grise. Incisions, pansements au sublimé.

Au bout de quelques mois, les cratères des premiers foyers s'ulcèrent, se réunissent et finissent par former de vastes plaies.

De nombreux clapiers creusent la face antérieure de la jambe et la masse du mollet. Infection secondaire par le pus bleu.

C'est alors que le malade se décide à entrer à l'hôpital comme nous l'avons dit, au milieu du mois de décembre dernier, presque un an, jour pour jour, après le début de son affection.

En raison des antécédents du malade on pense à la tuberculose, mais toutes les recherches entreprises pour déceler le bacille de Koch restent négatives.

Un peu plus tard, en face des nombreux clapiers et de la vaste ulcération recouverte d'une couenne grise, on se rabat sur le diagnostic de pourriture d'hôpital.

Incisions nouvelles, cautérisations, grands bains antiseptiques; mais en dépit de ce traitement, l'affection, qui semble se cicatriser par places, augmente rapidement sur d'autres en profondeur aussi bien qu'en surface; on ne songe plus qu'à l'amputation.

Tels sont les renseignements que me fournit mon interne, M. Bonnard, à l'époque où je prends le service, au commencement de février.

A ce moment une vaste ulcération à fond rouge clair, à bords festonnés, occupe toute la face externe de la jambe gauche.

Il existe bien en deux ou trois points un vague liséré cicatriciel à la périphérie de la plaie, mais on constate plutôt une tendance générale à

l'envahissement. Tout autour, de nombreux clapiers ouverts mènent à de profondes galeries communicantes, qui dissèquent les muscles de la région antéro-externe du mollet. Certaines sont creusées en plein muscle, l'une d'elles aboutit à une légère dénudation du péroné. Il n'y a pas d'adénite appréciable ; les viscères paraissent sains, les urines sont normales, il existe de l'anémie et de l'amaigrissement.

J'ai dit qu'après avoir éliminé la tuberculose, on était arrivé au diagnostic d'ulcère gangreneux; j'écartai immédiatement cette hypothèse; l'odeur, la marche, l'aspect, tout était dissemblable, j'étais d'ailleurs en mesure de me prononcer en toute connaissance de cause, puisque je venais, pour mon compte personnel, de soigner plus de trois cents cas d'ulcères presque tous compliqués de pourriture d'hôpital[1].

On ne pouvait davantage penser à la syphilis ou à une néoplasie.

En raison du début de l'affection, de l'aspect spécial de la pulpe qui sort des clapiers, de la marche relativement lente et du cantonnement des lésions; il me semble que l'on se trouve en face d'une *mycose*. L'examen microscopique que je pratique le lendemain, me montre, en utre du parasite du pus bleu, de longs bacilles filamenteux, il n'y a pas de massues.

Le malade est soumis à l'iodure de potassium et monte rapidement jusqu'à 6 grammes.

12 *février*. — Anesthésie, bande d'Esmarch, curettage de la vaste ulcération précédemment décrite, incisions multiples et très larges de tous les clapiers, grattage de la pulpe gris jaunâtre [2], cautérisations au hermo-cautère, à la solution phéniquée forte et au chlorure de zinc au dixième. Les foyers intra-musculaires sont surtout difficiles à bien nettoyer. Drainage à la gaze, pansements compressifs au salol.

Malgré cette intervention faite très largement ; par deux fois, il nous faut revenir à la charge et répéter notre traitement avec la même énergie.

Bientôt la situation s'améliore, l'affection enrayée, les plaies granulent normalement.

Nous quittons le service à la fin de février, un peu plus tard le malade, en bonne voie de guérison, retourne à son couvent où il continue à se faire soigner par l'interne qui lui fait ses pansements et cautérise quelques points encore douteux à l'aide de la teinture d'iode et du nitrate d'argent.

Au bout de quatre mois, environ, la cicatrisation était complète[3].

Obs. II. — M. Brault. — Linarès, Espérance, jeune fille de 27 ans, ménagère, entre le 16 juin à la clinique chirurgicale de Mustapha. Cette

1. Rapatriés de Madagascar. — Ulcères phagédéniques des pays chauds envahis par la pourriture d'hôpital.

2. Malgré les pansements antiseptiques, il existe une odeur fétide spéciale.

3. Quelques greffes épidermiques ont été semées.

personne, qui est née de parents espagnols à Alger, habite Bouïra en Kabylie depuis au moins trois ans.

D'après la note qui m'a été fournie par M. Barillon, interne du service, les antécédents héréditaires sont nuls.

Dans les antécédents personnels, je relève la varioloïde, une fièvre typhoïde à l'âge de 8 ans, enfin une poussée d'ecthyma qui date de 1890.

Cette dernière affection a laissé de nombreuses traces sur les jambes et dans les deux aines. Le sujet nie toute espèce d'affection vénérienne.

Il y a six mois environ la malade fit une chute *insignifiante*, ce qui ne l'empêche pas de rapporter tout à cet accident.

D'après son dire, c'est quelques jours après être tombée que la tumeur initiale apparut au mollet gauche. Celle-ci présentait le volume d'une grosse noix et ressemblait à une *loupe*. Ouverture spontanée au bout d'une quinzaine de jours, écoulement d'un liquide sanguinolent mélangé de pulpe grise. Pansements variés : infusion d'une herbe appelée en Espagne *rabo de gato* (en français, queue-de-chat), infusion de mauves, eau de son, pommade à la cire jaune, au camphre, etc. En face de cette thérapeutique naïve, l'affection ne fait que croître une vaste ulcération remplace l'abcès du mollet, d'autres collections acuminées forment satellites et envahissent jusqu'au creux poplité.

Au moment où je vois la malade le 20 juin, voici ce que l'on remarque ; l'état général n'est pas trop mauvais, toutefois il y a un peu de pâleur et d'amaigrissement; l'état local, quoique moins effrayant que chez notre premier malade, ne laisse pas que d'être alarmant.

Presque toute la région du mollet gauche est recouverte par une vaste ulcération à fond rouge brique, grise par places, à bords déchiquetés. Les berges de l'ulcère, tantôt profondément excavées, tantôt affaissées, poussent par endroits quelques timides festons cicatriciels. Dans les environs, l'on constate quelques collections du volume d'un œuf de pigeon.

Le creux poplité présente des lésions tout aussi curieuses; en dehors des signatures de l'ecthyma déjà ancien, l'on constate par-ci par-là des parties déprimées, amincies, plus colorées et ramollies qui donnent franchement la sensation de *puits*.

Lorsqu'on ouvre la collection qui semble toute petite, l'on est tout étonné de tomber dans des galeries souterraines qui n'atteignent pas moins de 8, 10 et 15 centimètres. Deux de ces couloirs filent de chaque côté du genou; deux autres, réunis par un embranchement latéral, s'enfoncent dans le creux poplité, enfin un cinquième, parti de la même région, monte jusqu'à mi-cuisse. Tous ces clapiers fusent très profondément, disséquant les muscles et les espaces inter-musculaires, on y rencontre toujours, avec un peu de pus épais et grumeleux, la même pulpe gris jaunâtre à odeur repoussante qui se trouve également dans les abcès que nous avons signalés précédemment [1].

1. Cette pulpe contient de nombreuses fibres élastiques dissociées par le processus.

A part l'étendue, ce sont là des lésions absolument identiques à celles que présentait notre premier malade : Ulcérations, collections, contenant et contenu, fusées intra et extra-musculaires, tout est semblable, tout est calqué. Enfin je retrouve partout les longs bacilles pathognomoniques associés avec un microcoque et un bacille court.

Il n'y a pas d'adénite inguinale, on ne constate aucune lésion viscérale, les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Instruit par ce que j'avais vu dans le premier cas, je me décide à instituer immédiatement un traitement très énergique.

La malade est mise à l'iodure, elle commence à 2 grammes pour monter, par bonds de 0gr,50, jusqu'à 6 grammes.

Dès le lendemain après anesthésie au chloroforme et application de la bande d'Esmarch, j'ouvre largement et je gratte à fond les divers clapiers, je procède ensuite à la cautérisation de toutes les anfractuosités, tout d'abord à la teinture d'iode, puis au nitrate d'argent à 1/50; pansements à la gaze salolée.

2 *juillet.* — Nouveau grattage, nouvelle cautérisation, les parties mises à l'air se sont déjà modifiées.

7 *juillet.* — Certaines galeries ont paru se creuser davantage, nouvelle anesthésie et intervention plus complète que la fois précédente. Tout est de nouveau raclé et cautérisé avec le plus grand soin.

12 *juillet.* — Le pansement est levé, le processus semble à peu près éteint, on ne fait pas de curettage mais on pratique la double cautérisation. Il en est de même aux pansements suivants renouvelés deux fois par semaine.

28 *juillet.* — On ouvre une nouvelle collection qui est grattée et cautérisée ensuite.

31 *juillet.* — Presque tous les cratères sont asséchés, l'ulcère principal s'est notablement rétréci. Toutefois deux foyers donnent encore du pus caractéristique : la galerie creusée dans la cuisse lorsqu'on presse son arrière-fond et le clapier qui existe sur la face latérale du genou. Incisions nouvelles et cautérisations soignées.

25 *août.* — L'ulcère principal est presque comblé, il n'y a pas de clapiers suppurants, tout granule. Dans quelques semaines, la cicatrisation sera complète.

La malade quitte le service complètement guérie au mois d'octobre; Elle a été revue ces temps derniers par un de mes élèves, la guérison s'est entièrement maintenue.

Au point de vue clinique, après notre description, après les observations que nous venons de citer, il nous semble superflu d'insister sur la différenciation avec la tuberculose et la pourriture d'hôpital [1] auxquelles on avait songé avant nous, dans le

1. Il ne s'agit pas davantage d'ulcères phagédéniques des pays chauds que nous avons vus maintes fois.

premier cas; ces deux affections sont trop dissemblables pour mériter de figurer dans un diagnostic différentiel, il en est de même des diverses néoplasies.

Sans doute on a dû confondre les lésions qui nous occupent avec celles de la syphilis tertiaire; mais pour trancher d'un mot la difficulté, nous rappellerons leur marche, leur caractère essentiellement « térébrant » qui ne saurait se rencontrer avec la même énergie dans les manifestations de la vérole.

Telle que nous venons de la décrire, la maladie que nous sommes en train d'étudier présente un aspect, une circonscription, une évolution qui rappellent en tous points les lésions causées par des parasites déjà élevés en organisation.

La localisation est parfaite, pour la vitesse, la marche du processus tient le milieu entre les infections microbiennes aiguës et chroniques.

Ceci nous amène naturellement au diagnostic avec les différentes *mycoses* déjà connues.

La localisation déjà spéciale, la marche plus rapide, l'absence de grains jaunes nettement perceptibles, la pulpe encéphaloïde rencontrée dans tous les foyers forment une série de caractères différentiels qui nous permettent d'éliminer d'ores et déjà l'actinomycose. Les phlegmons ligneux étudiés par M. Reclus, la pseudo-actinomycose lyonnaise décrite par M. Poncet, diffèrent aussi totalement.

Il existe en Algérie quelques rares exemples de la variété grise du pied de Madura et, nous avons pu en voir un cas qui provenait de la clinique de M. Gémy. Au pied les lésions sont très profondes, deviennent osseuses; mais en dehors de ce terrain d'élection, elles sont moins *térébrantes*, et pourraient peut-être de prime abord en imposer pour celles que nous venons de décrire.

C'est ainsi que le malade de la clinique dermatologique, cité tout à l'heure, présentait au niveau des muscles péroniers des foyers analogues à ceux que nous avons dû curetter et portait en outre à la cuisse des clapiers superficiels.

Ici encore, même macroscopiquement, nous constatons de nombreuses divergences; dans nos cas, il existe de vastes

ulcérations, les lésions principales occupent la jambe, il n'y a rien au pied, la pulpe extraite moins diffluente ne renferme pas les grains couleur chamois trouvés dans les infections dues au Nocardia Maduræ[1].

Resteraient les mycoses signalées par Sabrazès, Auché, Le Dantec de Bordeaux, ici, nous ne saurions serrer de près le diagnostic différentiel, n'ayant jamais eu l'occasion de rencontrer ces variétés. Toutefois, si l'on veut prendre la peine de se reporter aux descriptions de ces auteurs, l'on reconnaîtra de suite qu'il n'y a rien de semblable avec ce que nous avons observé.

Toute cette discussion ne vise que le côté clinique, car les doutes tombent devant les constatations histologiques que nous allons maintenant exposer avec tous les détails qu'elles comportent.

I. — ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Le pus offre des caractères particuliers : il est très épais, et ne s'écoule pas spontanément à l'ouverture des abcès. Lorsqu'on presse les lèvres de l'incision on voit sourdre un boudin de matière blanchâtre, rappelant le contenu des kystes sébacés. Il est de consistance homogène, et ne présente aucune granulation, rappelant de près ou de loin celles de l'actinomycose ou du pied de Madura. Sous l'influence du repos le pus conserve toujours son apparence de substance encéphaloïde; il ne se sépare pas en deux couches, l'une liquide, l'autre solide. Il répand une odeur forte, désagréable.

L'examen au microscope, pratiqué à l'état frais ou après coloration, montre :

1° Des globules de pus très abondants;

2° Des fragments de muscles dont la striation est nettement apparente;

3° De longues fibrilles réfringentes, ondulées ou enroulées en spirale, formant un chevelu élégant, ou enchevêtrées par paquets; elles se terminent tantôt par une pointe effilée droite,

1. Il y a cependant de temps à autre quelques *grumeaux* bruns.

tantôt par une boule ou une sorte de vrille analogue à celle des plantes grimpantes. Elles se colorent en jaune par le picrocarmin, en rose par l'éosine; elles gonflent et pâlissent sous l'action de la potasse caustique, mais ne se dissolvent pas : ce sont des fibres élastiques.

L'abondance des fibres musculaires et des fibres élastiques, dans le pus des malades, témoigne de l'intensité des lésions, et de l'activité du processus.

4° Enfin, des micro-organismes appartenant à des espèces peu variées.

L'une d'entre elles est constante; elle est représentée par un *bacille grêle et long* affectant souvent *la forme filamenteuse* et rappelant morphologiquement l'aspect du vibrion septique dans les préparations faites avec l'exsudat péritonéal des cobayes qui ont succombé à l'infection.

Les autres microbes isolés dans les cultures sont : un bacille court, trapu, et un micrococque; tous deux se différencient des organismes pathogènes actuellement connus par les caractères qu'ils présentent sur les divers milieux. Disons enfin que le bacille pyocyanique apparaît à la longue dans les ulcérations; le pus est alors plus fluide, son odeur change, devient plus fade, c'est celle du pus bleu.

Le bacille grêle et long paraît être l'agent spécifique de l'affection; les *autres bactéries* ne sont que des *microbes adjuvants* qui viennent en aide au précédent et renforcent son action pathogène, comme semble le prouver l'expérimentation sur les animaux.

II. — CARACTÈRES DES CULTURES

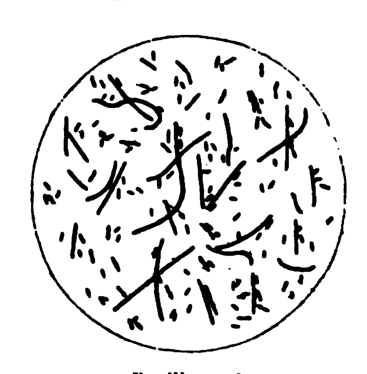
Bacille n° 1. Bacille long et grêle. — Il trouble rapidement le bouillon et forme un dépôt peu abondant dans le fond du tube; les cultures anciennes présentent un voile à la surface.

En piqûre dans un tube de gélatine, on voit après vingt-quatre heures une mince bande grisâtre d'où partent les jours suivants en direction perpendiculaire de nombreux filaments droits, développés surtout à la partie supérieure et donnant à la culture un aspect duveteux qui rappelle celui des

cultures de la bactérie charbonneuse, ou du rouget du porc, etc. En même temps la gélatine se ramollit à la partie supérieure formant une cupule de liquéfaction qui atteint rapidement les bords du tube; après quelques jours la gélatine se liquéfie par tranches.

Sur gélose la culture ne reste pas limitée à la strie d'ensemencement; elle s'étale sur toute la surface du milieu formant une nappe inégale, vernissée, translucide, d'aspect gris blanchâtre.

Sur pomme de terre, elle donne également une couche vernissée, humide, s'étendant à toute la surface du tubercule. Ensemencé dans du lait tournesolé, il le décolore lentement et le coagule vers le dixième jour. C'est un organisme surtout aérobie; il pousse mal à l'abri de l'oxygène, sa morphologie varie avec les milieux : dans le bouillon et sur gélose, c'est un petit bacille court, isolé ou associé en diplobacille.



Bacille n° 1
Culture sur pomme de terre (après 24 heures).

En gélatine et sur pomme de terre, il est beaucoup plus long, affecte la forme filamenteuse, ou en spirale et présente de fausses ramifications.

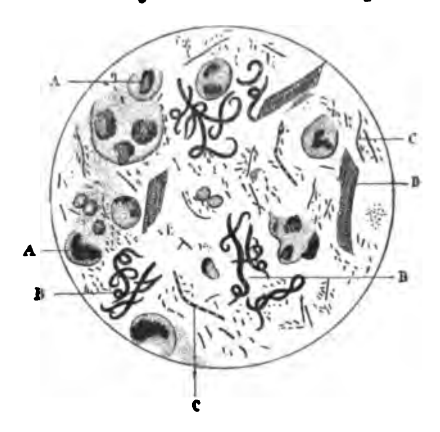
Il est très mobile et oscille sur lui-même comme le bacille d'Eberth. Les cultures dégagent une odeur forte, nauséabonde. Il se colore assez mal par les solutions aqueuses, se décolore par la méthode de Gram, mais se teinte fortement par la fuchsine de Ziehl, ou le violet de Nicolle. A côté de longs bacilles uniformément colorés on voit des chapelets de petits bâtonnets disposés bout à bout, séparés par des espaces clairs, comparables au tracé télégraphique de l'appareil Morse.

Bacille n° 402, Bacille court, trapu. — Il trouble uniformément le bouillon et produit un dépôt glaireux, adhérent au fond du tube. En gélatine son développement est lent. Après quarante-huit heures on voit poindre à la

surface une colonne blanchâtre, aplatie, qui s'étale les jours suivants, et présente des reflets irisés, le long de la piqûre apparaissent de petites colonies grisâtres, arrondies, contiguës, mais ne formant pas une traînée régulière. La gélatine n'est jamais liquéfiée; sur gélose, la culture est aplatie, lisse, transparente et s'étend de chaque côté de la strie d'ensemencement. Sur pomme de terre il forme une couche épaisse, grisâtre, humide, glaireuse. Il coagule le lait en faisant virer au rouge la teinture de tournesol,

Ce micro-organisme présente toujours le même aspect : c'est un bacille immobile, court, trapu, isolé ou associé deux à deux. Ses cultures ne dégagent aucune odeur fétide.

3° *Microcoque.* — Il trouble le bouillon sans former de voile ni de dépôt appréciable. Il ne liquéfie pas la gélatine, mais donne dans ce milieu une culture en clou. Sur agar-agar la culture est blanchâtre, sans caractère spécial ; sur pomme de terre on voit une couche mince, vernissée, humide, de couleur grisâtre. Au microscope on aperçoit des grains arrondis, présentant le même volume que ceux des staphylocoques, et disposés soit isolément, soit en courtes chaînettes ou en petits amas.



Pus complet.

A. Globules du pus.
B. Fibres élastiques.
C. Bacille long et grêle.
D. Fibres musculaires.

III. — INOCULATIONS

Le pus des malades inoculé sous la peau des cobayes a produit chez ces animaux des lésions présentant les plus grandes analogies avec l'affection observée. Au niveau de l'injection, on note après vingt-quatre heures une tuméfac-

tion énorme, chaude, douloureuse. Si l'inoculation est faite à la cuisse, il y a de la gêne fonctionnelle du membre correspondant. La fluctuation est déjà manifeste le deuxième jour ; l'abcès est collecté, il bombe et s'ouvre bientôt par un ou plusieurs cratères. Le pus présente les caractères mentionnés plus haut. A ces abcès succèdent des ulcérations qui ressemblent à celles observées chez les deux malades. Elles guérissent spontanément, mais après une durée de deux ou trois semaines. Pendant ce temps un nouvel abcès, quelquefois deux ou trois se développent dans le voisinage, détruisant les muscles et transformant en un véritable clapier toute une région du corps de l'animal. Les ganglions lymphatiques se prennent, mais suppurent rarement.

Que l'inoculation soit faite sous la peau, dans l'épaisseur des muscles ou dans le péritoine, le résultat est le même, on obtient toujours un ou plusieurs abcès. Les cobayes maigrissent mais ne succombent généralement pas; chez eux l'affection reste localisée et ne produit pas de septicémie.

Chez des cobayes, en apparence guéris depuis plusieurs semaines, des abcès secondaires peuvent apparaître au niveau ou à distance du foyer primitif. Ces abcès se comportent comme les premiers. Cette particularité, qui s'observe chez les malades, a été relevée plusieurs fois sur les animaux.

L'injection intra-péritonéale de pus délayé dans du bouillon ou de l'eau stérilisée produit généralement une péritonite localisée avec abcès enkysté. Celui-ci se développe en des points divers, rarement au niveau de l'inoculation.

Le pus des abcès provoqués chez le cobaye est inoculable à un nouvel animal et on peut répéter ces inoculations successives en série indéfinie (33 cobayes de juin à décembre).

Le cobaye est le plus sensible des animaux de laboratoire; c'est lui qui offre les lésions les plus durables et les plus étendues, toutefois les inoculations faites au lapin, au pigeon, à la souris sont également positives. Chez le lapin la suppuration est plus tardive; par contre, elle engendre souvent de vastes abcès et l'animal meurt épuisé, cachectique. Les inoculations faites dans le muscle pectoral du pigeon

sont suivies d'un abcès unique qui se caractérise assez promptement; la souris succombe en moins d'une semaine à de faibles quantités de virus.

Les cultures obtenues en milieux liquides ou solides, par l'ensemencement du pus complet, reproduisent le même tableau symptomatique si on les injecte aux animaux; toutefois il est à remarquer que l'évolution de l'abcès est un peu plus longue; la fluctuation ne devient manifeste que le quatrième ou cinquième jour. Mais ce pus complet renferme trois espèces de micro-organismes (deux bacilles et un microcoque): il importait donc d'opérer avec des cultures pures pour déterminer leur action individuelle et réciproque.

La séparation des deux bacilles a donné lieu à quelques hésitations qu'il nous paraît intéressant de relater. En effet le bacille n° 1 ne donne dans le bouillon et sur gélose que des formes courtes rappelant celles du bacille n° 2, en sorte que dans les préparations faites avec les cultures du pus complet sur ces milieux le microscope ne révèle la présence que de deux organismes: un bacille court et un microcoque. Sur les plaques de gélatine ou de gélose, le bacille n° 1 se développe très rapidement; il liquéfie les premières avant que le bacille n° 2 ait donné des colonies apparentes; il envahit les secondes en formant à la surface du milieu une couche vernissée, irrégulière qui masque les autres colonies naissantes. Aussi, pendant plusieurs semaines, nous avons expérimenté avec une culture mixte, persuadés qu'elle ne renfermait qu'un seul et même organisme. C'est l'examen de nombreuses préparations de pus recueilli sur les malades ou les animaux inoculés qui a fait soupçonner l'existence des deux bacilles différents que nous avons réussi à séparer.

L'étude expérimentale des cultures pures a montré que le bacille n° 1, injecté seul, peut provoquer chez le cobaye une collection purulente; mais la lésion est bénigne, de courte durée, l'abcès une fois ouvert se cicatrise rapidement.

L'inoculation du bacille n° 2 ou du microcoque, détermine chez les animaux de la tuméfaction, mais sans suppuration. Les résultats sont tout autres si l'on associe ensemble les deux bacilles ou mieux les trois micro-organismes, les abcès

sont plus volumineux, ils laissent après eux des ulcérations irrégulières profondes, qui dissèquent la région et intéressent les muscles. On obtient alors les mêmes résultats qu'avec le pus complet.

Ces faits ont été contrôlés par de nombreuses inoculations; ils offrent une nouvelle preuve de l'importance des symbioses bactériennes et de l'action des microbes favorisants.

En résumé si l'affection observée chez les deux malades présente au point de vue clinique de nombreux caractères qui la rapprochent des diverses *mycoses* actuellement connues, elle est due en réalité à la symbiose de différents microbes, dont nous avons pu étudier l'action pathogène, c'est ce qui explique le titre de *pseudo-mycose* mis en tête de notre travail.

Le pronostic se tire facilement après la lecture de nos observations, nous ne saurions insister. La thérapeutique devra s'inspirer de ce que nous avons dit de la gravité et de la ténacité de l'affection. Sans hésitation, l'on endormira une ou plusieurs fois le patient, et la bande d'Esmarch une fois mise, l'on pratiquera la stérilisation des ulcères, l'incision, le curettage et la cautérisation des différents clapiers. Tout cela doit être fait avec soin, avec énergie, il faut passer à plusieurs reprises dans tous les coins et recoins, sous peine de voir le micro-organisme repulluler à nouveau. On peut en effet constater des abcès secondaires alors que depuis un certain temps les lésions sont cicatrisées et paraissent guéries définitivement. Les incisions seront larges ; la curette se promènera jusqu'à épuisement de la pulpe; enfin, après excision des brides par trop compromises, le chlorure de zinc, la teinture d'iode et le nitrate d'argent, excellents caustiques en l'espèce, toucheront méticuleusement toutes les parties avivées. Le thermo-cautère dont nous nous sommes servis d'abord chez notre premier malade est moins maniable et pénètre moins dans les diverses anfractuosités.

Dans des lésions aussi étendues et aussi complexes, il faut, nous le répétons, revenir plusieurs fois à la charge, car l'on ne peut espérer tout enlever du premier coup.

De toute façon, à chaque pansement, l'on devra renouveler les cautérisations jusqu'à ce que toute trace de repullulation ait entièrement disparu.

Nous aurons terminé lorsque nous aurons dit quelques mots de la médication interne; nous avons prescrit des toniques à nos deux malades, et nous les avons surtout soumis à l'iodure jusqu'à la dose de 6 grammes. Ce traitement médical a été peu efficace, car nous avons vu paraître encore plusieurs nouvelles manifestations de la maladie, même après que l'imprégnation iodurique a été manifeste.

II

MORVE CHRONIQUE DE L'HOMME

OBSERVATIONS, DIAGNOSTIC, CURABILITÉ, AUTO-INOCULABILITÉ TRANSMISSIBILITÉ

PAR

Ch. RÉMY

Agrégé de la Faculté de Paris, chef des travaux pratiques d'histologie, chirurgien de la Maison de Nanterre.

I

UN CAS DE MORVE CHRONIQUE[1] OU FARCIN CHEZ L'HOMME GUÉRISON[2]

Le 25 avril dernier le Dr de Grissac, d'Argenteuil, m'envoyait un homme de 42 ans, employé à l'établissement d'équarrissage, chez Macquart, au Val Notre-Dame (Seine-et-Oise), et atteint depuis plusieurs mois de plaies ulcéreuses du poignet et de l'avant-bras. Ce malade n'a pas de tares héréditaires ou personnelles, sauf la fièvre typhoïde en 1889. Il a toujours été fort et n'a jamais cessé de travailler. Il a débuté dans son métier d'équarrisseur en 1870.

Au mois d'octobre 1895, il y a huit mois, il se fait une piqûre à l'index de la main gauche avec une épingle laissée dans une saignée au cou d'un cheval qu'il dépouillait. Il n'a du reste aucun renseignement précis sur l'état du cheval, il sait seulement qu'il était mort de la veille.

Quatre jours après les accidents débutent. Il a un panaris avec

1. Depuis longtemps déjà médecins et vétérinaires ne font plus de différence entre la morve chronique et le farcin. C'est une même maladie, une même infection microbienne sous deux noms, aussi les emploierons-nous indistinctement dans cette publication.

2. Une communication sur ce sujet a été présentée et lue par moi à l'Académie de médecine le 16 juin 1896, et le rapport de la commission composée de M. Hallopeau, rapporteur, Besnier et Fournier, a été lu le 24 novembre 1896.

fièvre, œdème de la main, de l'avant-bras, endolorissement et tuméfaction, ganglions axillaires. Il doit garder le lit.

La première poussée aiguë cède assez rapidement, puis une série d'accidents se produit à peu près dans l'ordre suivant.

Première semaine. — Panaris de l'index et du dos de la main.

Deuxième semaine. — Incision d'un abcès du dos de la main.

Quatrième semaine. — Abcès de la face interne de l'index, de la face antérieure de l'avant-bras et du bras.

Deuxième mois. — Abcès vers l'apophyse styloïde du cubitus, et retour de l'abcès du dos de la main.

L'abcès du bras et celui de l'avant-bras se ferment, les glandes diminuent et dès lors la lésion se cantonne à l'endroit où nous la voyons actuellement.

A mon premier examen, 25 avril 1896, tous les foyers morveux sont réunis sur la face dorsale de la main et du poignet gauche. Ils paraissent limités à la peau et au tissu cellulaire sous-cutané. Sauf pour l'index qui est ankylosé, tendons et articulations des autres doigts fonctionnent à peu près normalement.

A première vue on a l'idée d'une traînée d'angioleucite de mauvaise nature. Elle débute à l'index, s'étale sur le métacarpe, se porte en se rétrécissant vers le cubitus et s'arrête à la partie inférieure de l'avant-bras, respectant les autres doigts et la face palmaire du membre,

La peau est soulevée par un gonflement œdémateux, rouge, violacé, livide. Elle présente une douzaine de petits ulcères entremêlés de croûtes brunies par l'iode, de cicatrices de petits abcès en préparation ou déjà fistuleux.

La palpation donne la sensation d'un tissu pâteux, semé de nodosités molles. La pression révèle souvent une fistule inattendue par l'issue d'une gouttelette d'un pus huileux et verdâtre.

L'index tout gonflé est écarté des autres doigts. Il est en extension comme le poignet. L'avant-bras est amaigri et porte la cicatrice de l'ouverture d'un abcès sans induration ni rougeur. Le coude présente un ganglion épitrochléen gonflé.

Sur le bras, au milieu du biceps, une cicatrice semblable à la précédente et l'aisselle renferme trois ou quatre ganglions doublés de volume, indolores, et assez souples au palper.

Depuis le début des accidents il ne s'est manifesté aucune lésion du côté des fosses nasales qui sont parfaitement saines, ni du côté du larynx, la voix est pure, ni du côté de l'appareil respiratoire.

A la percussion et à l'auscultation les poumons se montrent tout à fait sains.

Le malade est un peu amaigri et pâle, mais en somme d'apparence assez vigoureuse. Il proteste de sa bonne santé générale, il a retrouvé les forces et l'appétit. Tous les traitements ont échoué jusqu'alors. Au moment où je voyais le malade pour la première fois il était traité

localement par des applications de teinture d'iode et de pansements à l'aristol.

Disons du reste que l'aspect de la lésion ulcéreuse du dos de la main change facilement d'aspect d'un jour à l'autre.

Photographiée le 16 mai, la main était déjà modifiée lorsque nous avons voulu colorier l'épreuve deux jours après.

Certains ulcères persistent, mais d'autres se ferment. A côté il paraît de petits boutons qui démangent, et qui s'ouvrent comme un abcès, puis laissent une petite ulcération.

A chaque changement de traitement correspond une modification nouvelle de la distribution des lésions qui, on le voit, sont assez polymorphes.

Les lésions disséminées d'abord sur toute l'étendue du placard lymphangitique, sont groupées maintenant en deux endroits séparés par des tissus sains à la racine de l'index d'une part et vers l'extrémité inférieure du cubitus d'autre part.

Sous l'influence du traitement institué et de la balnéation prolongée du membre; les croûtes sont tombées, les ulcères se sont détergés, et c'est le moment que nous avons choisi pour les décrire et analyser plus exactement les lésions.

ÉTUDE DES LÉSIONS DE NOTRE CAS

Le bouton par où semble débuter le mal est un nodule rouge vif qui tranche sur le fond vineux de la peau malade, il mesure à peine le volume d'une lentille. A côté se trouvent d'autres nodules dont le centre est occupé par un amas jaunâtre sans changement de volume.

Plus loin est l'ulcère ou chancre.

Il commence par être tout petit et semble être la troisième phase du nodule dont nous connaissons les deux premières.

Les ulcères sont très variables de grandeur. Les plus grands, ceux que nous avons observés, ne dépassaient pas celle d'une pièce de cinquante centimes, et les plus petits, celle d'une lentille. Ils sont généralement circulaires et superficiels, le bord en est dentelé, mince, décollé, rouge vif. Ce liséré tranche sur la teinte livide de la peau voisine et sur la couleur blanc jaunâtre du fond qui est inégal et tomenteux comme du mauvais lard.

Les abcès sont presque aussi petits que les nodules déjà

décrits et leur forme est tantôt arrondie, tantôt boudinée. Ils donnent à la peau qui les recouvre une teinte violacée. Le liquide qui s'écoule des ulcères ou des abcès devenus fistuleux est tantôt puriforme, jaune verdâtre, tantôt presque transparent, huileux, de consistance gommeuse rappelant tout à fait l'huile de farcin des anciens pathologistes vétérinaires. Il est abondant.

La profession du malade, la succession d'une angioleucite à marche rapide et d'une lésion tuberculeuse, les deux caractères de la mobilité des lésions ulcéreuses et de la résistance aux traitements les plus variés ont rapidement mené mon confrère, le Dr de Grissac, à soupçonner le farcin. Nous sommes arrivés à la certitude de la manière suivante.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE ET EXPÉRIMENTALE

Lorsque le malade nous fut présenté, notre premier soin fut d'étaler sur des lamelles du pus recueilli à divers endroits sur les ulcères et à l'orifice des fistules. Ces lamelles, séchées, fixées par la chaleur, furent colorées par la méthode de Weigert, par diverses solutions colorantes (bleu de méthylène, bleu de Kühne, liquide de Ziehl dilué). Les lamelles ainsi colorées montrèrent la présence de nombreux microbes et staphylocoques, de streptocoques et notamment divers bacilles parmi lesquels on en trouvait, mais très clairsemés, rappelant l'aspect des bacilles de la morve.

Il est bien entendu que le diagnostic ne pouvait être établi par le simple examen microscopique.

J'eus alors recours à la méthode de Straus.

Un peu de pus fut recueilli à la surface des ulcères, délayé dans un peu de bouillon stérilisé et injecté avec une aiguille de Pravaz dans le péritoine d'un cobaye mâle; trente-six heures après l'inoculation péritonéale, les testicules du cobaye furent nettement tuméfiés; deux jours plus tard ces testicules avaient atteint les dimensions d'une forte noisette. En même temps le scrotum était rouge, luisant et comme phlegmoneux.

Ce cobaye fut sacrifié quatre jours après l'inoculation. La

tunique vaginale était recouverte d'un semis de granulations avec un exsudat épais puriforme.

L'épididyme et le testicule étaient sains.

Il en était de même du péritoine où avait eu lieu l'injection, qui était lisse, parfaitement exempt de toute lésion.

Il y avait donc là cette localisalion élective précoce si remarquable, signalée par Straus.

A l'examen du pus contenu dans la tunique vaginale on trouve, par les colorations déjà indiquées, la présence à l'état de pureté de bacilles de la morve avec leurs caractères bien connus, bacilles courts, un peu épais, ne se colorant pas également dans doute.leur étendue. Du pus fut prélevé avec pureté dans l'exsudat de la tunique vaginale et ensemencé à la surface de la pomme de terre et dans du bouillon, et les tubes furent placés à l'étuve à 37°.

Au bout de deux jours on vit apparaître à la surface de la pomme de terre l'enduit jaune sale, visqueux, caractéristique de la morve, et à l'examen microscopique on reconnut les bacilles mobiles de cette maladie.

Dans le bouillon il se développe également au fond du tube une culture blanchâtre, visqueuse, montant en spirale du fond du tube quand on l'agite.

Cette culture inoculée dans le péritoine d'autres cobayes mâles reproduisit avec plus de rapidité encore les lésions testiculaires caractéristiques.

Le diagnostic de morve était désormais définitivement établi.

Traitement. — La morve chez ce malade avait évolué d'une façon éminemment chronique et semblait uniquement localisée au niveau du poignet et de l'avant-bras. Comme nous l'avons dit, les ganglions de l'aisselle sont peu atteints et en voie de régression et l'appareil naso-pulmonaire est intact. Ce malade semble donc réaliser les conditions les meilleures pour la guérison de ce mal redoutable.

Les moyens employés jusqu'alors, incisions antiseptiques, application d'iode,etc., n'ont cependant, malgré leur variété, pu enrayer d'une façon sensible la reproduction sur place des nodules et poussées lymphangitiques morveuses. Encouragé par les recherches bactériologiques de Löffler qui nous a appris que le bacille de la morve très résistant aux agents physiques, dessiccation, refroidissement et putréfaction.

était très sensible à l'action prolongée des antiseptiques, j'ai eu l'idée d'employer chez mon malade des bains antiseptiques prolongés. Je lui fis plonger son bras dans une solution iodo-iodurée ainsi composée : iode métallique, 1 gramme, iodure de potassium, 20 grammes, et eau, 5 litres, et je doublai la dose après quelques jours.

Le malade, en s'habituant progressivement à prolonger le séjour de son bras dans le bain, est arrivé à le laisser pendant vingt-quatre heures en immersion.

16 *juin* 1896. — Le traitement a été institué depuis une dizaine de jours et les résultats en sont extrêmement satisfaisants. On peut s'en rendre compte en comparant l'état actuel de la main du malade avec le dessin qui donne l'état avant le traitement. Un certain nombre d'ulcères sont en voie de cicatrisation. Les intervalles de peau saine se sont restaurés. Le nombre des ulcères et des abcès fistuleux a diminué, et l'état général s'est amélioré.

Depuis lors le malade revenait de temps en temps me voir, et comme son bras tout en allant mieux n'en finissait pas de guérir, je lui ai proposé vers le mois d'août de détruire tout le mal au thermocautère.

Mais cet homme disparut tout à coup, et j'appris qu'il était dans un hôpital de Paris. Au moment où j'allais me mettre à sa recherche il reparut chez moi le 15 *janvier* 1897 engraissé, la figure épanouie et m'annonça sa guérison. Il était entré à l'hôpital Cochin, dans le service de notre collègue Quénu, à l'occasion d'un abcès du mollet qui l'empêchait de marcher. On lui avait alors du même coup ouvert l'abcès du mollet et gratté le poignet, et il avait rapidement guéri ; l'index qui a été le point d'entrée du mal a repris un peu de mobilité, mais il est déformé en forme de baïonnette.

II

DIFFICULTÉ DU DIAGNOSTIC DE LA MORVE CHRONIQUE

Le plus grand obstacle est la rareté de cette affection. Elle n'est pas au nombre des affections courantes. Elle ne peut être acceptée que par exclusion de tous les autres diagnostics usuels.

Elle se présente du reste avec beaucoup d'aspects différents qui favorisent la production d'une erreur.

Elle est remarquable par la multiplicité des formes de ses lésions. Tantôt ce sont des plaques de roséole, tantôt des pustules, tantôt du purpura, tantôt de petites gommes, des abcès intra-cutanés ou sous-cutanés passagers, tantôt des abcès suivis de décollements et de fistules : chez l'un nous

trouvons le chancre farcineux superficiel évoluant à la guérison dans quelques jours; chez l'autre, l'ulcération rebelle, phagédénique. Dans certains cas des gommes musculaires profondes, dans d'autres de volumineux abcès.

Quelquefois cette morve évolue avec la rougeur d'un érysipèle et d'une lymphangite. D'autres fois avec l'indolence de la syphilis ou de la tuberculose.

Habituellement elle suppure abondamment; les abcès et ulcères fistuleux versent un pus verdâtre, plus ou moins épais, quelquefois une sorte d'huile ou de gomme, l'huile de farcin.

Son siège est des plus variables, on le rencontre partout, de préférence cependant sur les membres et la face. C'est là que sont ses portes d'entrée habituelles, les doigts en sont fréquemment le siège. Elle s'attaque à la peau, au tissu cellulaire sous-cutané, aux muscles, mais elle peut débuter par les parties du corps les plus variées: les cavités buccales et respiratoires, le poumon, quelquefois les viscères, les reins et le cerveau. Elle atteint, dénude et nécrose même l'os.

Chose remarquable, elle attaque peu les ganglions chez l'homme, et le fait se vérifie chez notre malade, à l'inverse du cheval qui est si constamment *glandé*.

De même les testicules sont rarement pris, ce qui fait un contraste frappant avec la morve animale, spontanée ou expérimentale.

Nous n'avons trouvé dans les publications récentes de morve chronique de l'homme qu'un seul exemple d'adénite inguinale et qu'une seule orchite.

La morve farcineuse ou chronique peut être confondue, suivant ses manifestations, avec les affections les plus diverses.

A la face elle a simulé le lupus, le cancroïde, la syphilis maligne. Elle a rongé le nez dans un cas publié récemment par mon maître Besnier sous le nom de farcinose. Dans d'autres nous l'avons vu détruire les lèvres, la voûte palatine, les paupières, le globe de l'œil dont elle a nécessité l'extirpation.

Sur les membres c'est surtout avec la tuberculose et quel-

quefois avec la syphilis qu'on pourrait confondre la morve.

Les plaques de lymphangite chronique semblable à celle que nous avons décrite ont beaucoup de points de ressemblance avec une lymphangite tuberculeuse.

Quand il existe une gomme morveuse intra-musculaire, elle peut être discutée avec les gommes syphilitiques ou tuberculeuses.

Quand la morve forme des abcès profonds, ceux-ci affectent souvent l'allure d'abcès chauds, mais le pus qui s'en écoule fait bien vite penser à ceux des abcès froids.

C'est encore à la tuberculose que l'orchite morveuse paraît ressembler par sa marche lente et ses fistules.

Enfin, pour terminer, disons que, dans certains cas, des éruptions cutanées de papules à couleur sale ou de pustules, des accès de fièvre irréguliers ont fait croire à une pyohémie, à la fièvre typhoïde ou au typhus exanthématique.

Le diagnostic est donc très difficile; on n'a pas comme chez les chevaux la triade caractéristique, jetage, glandage et ulcération. Le jetage et l'ulcération des fosses nasales sont rares chez l'homme, le glandage n'existe pas.

DES MOYENS D'ARRIVER AU DIAGNOSTIC

Ils sont de valeur très différente. Plusieurs peuvent conduire au soupçon de la morve, un seul permet d'en affirmer l'existence.

Les premiers sont la succession des accidents, les particularités de l'évolution de chacun d'eux, leur résistance au traitement et enfin les recherches étiologiques.

Le second est l'épreuve expérimentale et bactériologique.

1° *La succession des accidents.* — Si la morve peut ressembler à beaucoup d'autres maladies quand on n'observe qu'un détail de son évolution, elle a une physionomie propre quand on étudie son ensemble. Ainsi, dans la forme qui nous occupe, les accidents se succèdent en général d'une manière régulière au début.

On voit souvent, comme par exemple dans notre cas, l'affection débuter par une angioleucite à marche rapide.

Celle-ci se termine ou bien par de grands abcès chauds qui guérissent quelquefois, ou bien par d'autres abcès plus petits qui deviennent l'origine d'ulcères, de fistules cutanées.

Plus tard se montrent, dans des parties du corps éloignées du foyer de début, des abcès ou des gommes profondes intra-musculaires ou même intra-articulaires.

Plus tard encore, de nouveaux accidents différents des premiers apparaissent. L'envahissement bacillaire se manifeste par la généralisation et par la multiplication plus grande des lésions. Il semble que le bacille soit en plus grande abondance dans le sang, ou qu'il soit plus apte à former des colonies microbiennes.

Il y a des éruptions cutanées de papules et de pustules. Les viscères se prennent, principalement les voies respiratoires, puis surviennent les petits foyers dans le foie, la rate, et même les reins qui ont des troubles fonctionnels.

Mais à ce moment voisin de la période finale, ce sont plutôt les caractères de la morve aiguë que ceux de la morve chronique que nous venons d'indiquer, et le diagnostic, pour intéressant qu'il soit, n'est plus aussi utile.

En rapprochant ainsi la série des lésions produites par la morve, on obtient le tableau d'une maladie spéciale dont l'évolution n'est comparable à aucune autre. Ni la tuberculose, ni la syphilis, ni le cancer, ni l'infection purulente, ni la fièvre typhoïde, ni le typhus exanthématique n'ont jamais groupé un tel ensemble de signes ou de lésions.

2° *L'accident primitif.* — Existe-t-il un acccident initial développé au point où s'est faite l'inoculation? On comprend l'intérêt de la connaissance d'un semblable accident; s'il offrait quelque chose de caractéristique il permettrait d'attaquer le mal pendant qu'il est encore localisé.

Malheureusement il n'en est pas ainsi, l'accident primitif n'est pas caractéristique. Rien de comparable à un foyer local. La morve ne commence à devenir reconnaissable qu'après qu'elle a déjà produit des lésions infectieuses étendues.

Le 24 novembre 1896, M. Hallopeau, lisant à l'Académie son rapport sur un cas de morve chronique que j'avais pré-

senté quelques mois avant et dont l'observation est reproduite en tête de ce travail, signalait de nouveau l'importance de la recherche de l'accident primitif et de sa description minutieuse.

Quelques jours après, j'avais sous les yeux la lésion dont l'étude était demandée.

Le 10 décembre 1896, le Dr de Grissac, d'Argenteuil, et M. Morel, vétérinaire, délégué par la ville au clos d'équarrissage situé dans cette commune, au Val Notre-Dame, m'envoyaient un équarrisseur qui avait une plaie et une lymphangite suspectes depuis quinze jours.

Cet homme, François G..., 36 ans, s'est piqué il y a quinze jours exactement à la pulpe de la phalangette de l'index gauche en dépouillant un cheval. Il ne peut donner aucun renseignement sur cet animal, parce que le travail presse beaucoup, il y a jusqu'à vingt-cinq chevaux par jour à dépouiller et on n'a pas le temps de les examiner.

Malgré cela, il n'y a pas le moindre doute sur la nature de la maladie. Nous avons, avec M. Wurtz, mon collègue, obtenu sur des cobayes mâles la preuve expérimentale de la morve, et M. Nocard a d'autre part confirmé le diagnostic.

Deux jours après l'accident l'index blessé a gonflé. Le malade a essayé de travailler, mais il a dû cesser rapidement. Le doigt tout entier a été atteint de gonflement, rougeur, douleur et fièvre ; tous les signes d'un panaris. Mais il s'agit vraisemblablement d'une angioleucite superficielle, car, bien que la plaie eût un très mauvais aspect, le doigt dégonfla sans former d'abcès et il se produisit une série de plaques de lymphangite particulières dans leur évolution et leur distribution : 1° sur le dos de la main ; 2° sur la face postérieure et interne de l'avant-bras ; 3° sur la face interne du bras.

Au bout de quinze jours, la lésion initiale de la pulpe de l'index gauche donne l'aspect d'une plaie infectée. Elle mesure 5 millimètres de diamètre ; les bords sont formés d'épiderme blanchi et déchiqueté. Le fond en est occupé par des bourgeons charnus œdémateux, infiltrés d'un liquide gris jaunâtre, qui ont tendance à faire hernie au dehors. Il s'écoule une sérosité louche assez abondante.

Est-ce là une lésion caractéristique, un chancre gris qui mérite de former un type nouveau?

Je ne le crois pas. Il s'agit d'une lésion banale. Ces bourgeons blafards et infiltrés de pus sont communs à toutes les plaies infectées et dont le drainage se fait mal. Une tourniole à streptocoques ou staphylocoques pourrait donner ce tableau clinique.

S'il y avait eu dans cette lésion initiale de la morve quelque chose de spécial, il eût été bien étonnant que les observateurs déjà nombreux qui ont étudié la question ne l'eussent pas décrit minutieusement.

Ce n'est pas d'aujourd'hui que l'on comprend l'importance d'un diagnostic précoce de cette affection si meurtrière. Or nous trouvons l'accident initial décrit d'une façon très variable et souvent très sommaire dans les auteurs. Tantôt c'est un ulcère, tantôt une pustule, ici il ressemble à un chancre, là à une plaie phagédénique, plus loin il est caché sous une croûte, et souvent la porte d'entrée ne peut être retrouvée.

Le résumé de nos lectures pourrait se formuler ainsi qu'il suit:

1° S'il existe une plaie, coupure par instrument tranchant ou contondant, écorchure, crevasse, elle persiste après sa contamination par la morve, elle prend un aspect sale, gris jaunâtre, œdémateux; elle suppure beaucoup et tend à s'ulcérer.

2° S'il y a plaie par instrument piquant, épine ou fétu de paille, enfoncé dans la peau, la porte d'entrée n'est pas toujours visible avant que les accidents de lymphangite se soient développés et ceux-ci attirent toute l'attention vers eux; ou bien s'il se développe dans le trajet d'inoculation un accident local, ce sera un abcès.

Mais tous les moyens de pénétration de la morve dans l'économie humaine ne nous sont pas connus et peut-être pourrait-il y avoir encore des formes de l'accident initial, si ce que dit Babes est vrai, si des colonies peuvent se développer dans une glande saine de la peau et envahir l'économie sans traumatisme.

Aussi l'accident primitif de la morve ne peut-il encore

être décrit avec des caractères typiques, malgré l'aspect gris des bourgeons charnus.

3° *La lymphangite aiguë, sa marche caractéristique.* — Bien plus intéressante, plus importante et plus caractéristique que l'accident primitif de forme variable est la lymphangite qui lui succède si rapidement qu'elle ne peut, le plus souvent, en être séparée que par artifice.

Dans le cas de notre deuxième malade, où nous avons pu l'observer nous-même, c'est le deuxième jour qu'elle a éclaté sous forme de gonflement du doigt. Panaris, mal blanc, lit-on le plus souvent dans les observations. C'est une désignation erronée. Notre angioleucite a présenté une marche toute particulière. Elle a procédé par étapes. Cantonnée quelques jours en un point, elle s'y développait à l'aise, puis les germes, suivant les lymphatiques, gagnaient un point plus élevé pour y former un nouveau foyer. C'est ainsi qu'elle a débuté par le doigt, puis il a dégonflé et alors est apparue sur le dos de la main une énorme tuméfaction œdémateuse. Arrivée en quelques jours à un maximum de développement, celle-ci a diminué à son tour, puis est apparue la plaque de l'avant-bras, puis enfin tout récemment celle du bras qui est encore actuellement en activité d'évolution et a pris un très grand développement.

Cette angioleucite a donc par étapes successives envahi tout le membre supérieur. Elle se compose aujourd'hui de trois plaques séparées par de la peau saine.

Au niveau de chacune d'elles, la peau est œdémateuse, violacée et vineuse à la périphérie, d'une rougeur phlegmoneuse au centre. Dans celles du poignet, de l'avant-bras, on sent très exactement, au centre, des nodosités du volume d'une grosse noisette. Elles sont le siège d'une plus vive douleur. Ce sont des abcès qui contiennent, nous nous en sommes assuré, un pus épais et visqueux.

Chose digne de remarque : malgré l'étendue du système lymphatique envahi, les ganglions ne sont pas pris. Non moins dignes d'attention est le contraste entre l'étendue de cette lésion phlegmoneuse et le peu de réaction fébrile et douloureuse qui l'accompagne.

Notre patient est venu d'Argenteuil à l'École de médecine avec une lymphangite qui occupe tout son bras et l'aurait certainement couché dans son lit avec 40° de température et le délire, si elle eût été d'autre nature.

Il est très inquiet de son sort qu'il devine et pressent, mais il mange encore et ne veut pas entrer à l'hôpital.

En présence d'une semblable affection on est frappé de sa singularité. Ce n'est pas la traînée d'angioleucite banale, à marche rapide, à cordons grêles ou à plaques continues avec retentissement sur les ganglions. Ce n'est ni le phlegmon diffus, ni le phlegmon circonscrit qui sont d'ordinaire tout d'une venue.

C'est une affection dont la puissance désorganisatrice se traduit par un aspect phlegmoneux et par des abcès nombreux mais dont l'indolence contraste avec l'apparence. C'est une affection à marche insidieuse puisqu'elle fait de grands ravages sans déterminer une très violente réaction fébrile. Son évolution et son apparence sont suspects, aussi dirai-je, après avoir bien réfléchi, que la lymphangite morveuse est plus caractéristique que son accident primitif.

D'ailleurs, si, dans les auteurs, l'accident primitif est décrit vaguement [et même passé sous silence, l'angioleucite n'est presque jamais oubliée. Son aspect phlegmoneux, sa facilité et sa rapidité à produire des abcès sont toujours notés. Souvent même elle a été prise pour l'accident primitif. Elle est décrite déjà sous le nom d'angioleucite morveuse ou farcineuse dans Rayer et dans Tardieu.

4° *La lymphangite à forme chronique.* — La lymphangite chronique morveuse ou farcineuse ressemble surtout à la tuberculose. Elle en a la teinte violacée, les fistules, les décollements de la peau, la puissance de récidive, la tendance envahissante, la marche lente, mais il existe des caractères différentiels évidents.

La tuberculose cutanée ou sous-cutanée n'est pas précédée d'une lymphangite d'allure phlegmoneuse.

Elle a eu sa période préparatoire marquée par indurations ayant duré un certain temps, acquis un certain volume, par de véritables gommes tuberculeuses.

En admettant même que la tuberculose ait eu une évolution qui rappellerait celle d'un abcès chaud, comme la morve, les différences existeraient toujours ; vous ne voyez pas dans la morve chronique d'évolution lente. Les petites nodosités morveuses que je n'ose qualifier de gommes passent en un jour ou deux au plus à l'état d'abcès.

Notre premier malade disait qu'il lui sortait tous les jours des boutons et des ulcères.

L'ulcère lui-même, le chancre farcineux, a une évolution rapide. Son bord irrégulier, dentelé, marqué d'un petit liséré rouge vif, à tranchant fin, son fond couleur de lard, l'huile qui s'en écoule, le mélange de petites nodosités, de petits abcès et de petites fistules, cette cicatrisation très rapide de certains points, tout cela est assez caractéristique et ne ressemble pas à de la tuberculose quand on y regarde de près.

Enfin, signe différentiel des plus importants, la tuberculose envahit rapidement les ganglions que la morve laisse intacts.

5° *Les abcès multiples.* — Les abcès morveux dont nous voulons nous occuper ne sont pas ceux de la lymphangite du début, ils ne sont pas ceux qui se développent sur les plaques de lymphangite chronique.

Ils éclosent en divers points du corps, éloignés l'un de l'autre, sans qu'on trouve aucun lien ni entre eux ni avec les autres lésions.

Ils sont souvent volumineux.

Ils sont annoncés par des indurations qui persistent longtemps et peuvent même se résoudre sans suppurer. Ce sont de semblables noyaux (nous en avons vu de gros comme des marrons) qui peuvent être confondus avec la syphilis.

Mais s'ils se résorbent comme la syphilis, ils ne donnent jamais le tableau de la gomme syphilitique dont le bourbillon caractéristique sort lentement, avec un aspect et une couleur spéciale.

Ils suppurent brusquement, donnant lieu à une apparition de fièvre, à un gonflement rapide, à de l'abattement, à la perte des fonctions du membre. Le pus qui s'en écoule est d'abord phlegmoneux, puis très rapidement l'huile de farcin apparaît

et donne sa note toute particulière. Un autre point de l'histoire des abcès très important pour le diagnostic, c'est la multiplicité.

Quand on suit les observations, c'est par dizaines qu'on compte les abcès.

Un des membres, aujourd'hui disparu, de cette Académie, le vétérinaire Bouley, ancien professeur à l'école d'Alfort, atteint de morve chronique dans sa jeunesse, racontait qu'il avait eu plus de dix-huit abcès avant de guérir.

Dans le cas de Holmes, le malade auquel on pratiquait l'extirpation des tumeurs, comme traitement, a été endormi vingt fois.

Voici la liste des foyers successifs qu'a présentés ce malheureux qui a du reste guéri : 1° au doigt médius ; 2° à la cuisse droite ; 3° à la face antérieure du tibia ; 4° à l'avant-bras droit ; 5° au côté droit du maxillaire ; 6° à la nuque ; 7° à l'aine droite ; 8° au creux poplité droit ; 9° à la région fessière droite ; 10° à la région fessière gauche ; 11° au mollet gauche ; 12° au mollet droit ; 13° au tibia, récidive et 14° à la face antérieure de la cuisse droite.

6° *De la résistance aux traitements variés.* — Nous n'insisterons pas longuement sur ce sujet dont le titre seul est suffisamment suggestif.

Ayant du reste la conviction que la morve convenablement traitée peut guérir, nous irions contre notre pensée, si nous voulions prouver que la morve résiste à tous les traitements.

Il n'en est pas moins vrai que dans beaucoup de cas elle résiste opiniâtrément à des tentatives multipliées, et l'un de mes collaborateurs, le D[r] de Grissac, insistait beaucoup sur cette indication diagnostique tirée du traitement.

Nous donnerons seulement, comme exemple de la difficulté de traiter cette affection, une observation. On jugera de la puissance extraordinaire de récidive de cette terrible affection.

Observation. — *Morve chronique de l'homme*, par Gaujot, agrégé du Val-de-Grâce, dans Clément, *Thèse de Paris*, 1881.

L'auteur a observé son malade du 20 septembre 1879 au 12 avril 1881. Il s'agit d'un maréchal dont l'accident initial est un ulcère de la face postérieure de la phalangette de l'auriculaire droit.

Les lésions coururent de la main à la cuisse, à l'aisselle, au coude, etc., guérissant, récidivant, finalement on ne peut pas savoir si le malade a guéri.

Ce malade suivit la plus grande variété de traitements, tant locaux que généraux, fer rouge, iode, iodoforme, camphre, acide phénique pur à l'état caustique, glycérine, huile, iode ioduré en topique et en injections sous-cutanées, bains iodés, chlorate de potasse, liqueur de Villate, cautère actuel et même amputation, mais celle-ci même ne parvint pas à arrêter les progrès du mal.

La preuve bactériologique de la nature morveuse de la maladie du malade de Gaujot fut faite expérimentalement par des injections intra-abdominales sur des cobayes mâles et femelles. Au 5e jour le scrotum des premiers était perforé (Kiener). Arloing avait de son côté expérimenté sur l'âne.

7° *Les recherches étiologiques au point de vue diagnostic.* — L'idée de la possibilité d'une infection naît tout de suite dans l'esprit du médecin quand il sait que son malade s'est exposé à un contact dangereux.

Dans le cas actuel le danger vient surtout du cheval et de l'âne.

Très rarement il vient de l'homme, quelquefois enfin, il se rencontre sous forme de cultures expérimentales dans les laboratoires.

Aussi comprend-on que la connaissance de la profession du malade soit utile et en quelque sorte révélatrice pour le diagnostic de cette maladie. C'est un fait connu depuis Rayer, mais sur lequel il n'est pas inutile de revenir.

Le médecin vétérinaire qui soigne les chevaux contracte leur maladie en se blessant contre leurs dents, en recevant leur liquides pathologiques sur les mains ou le visage, ou bien en faisant leur autopsie.

L'équarrisseur y est encore plus exposé à cause du plus grand nombre d'occasions de contamination, de l'ignorance du danger et de l'absence de précautions. A peine se lave-

t-il les mains, à plus forte raison ne connaît-il pas les antiseptiques.

Puis viennent les cochers, les valets d'écurie, les palefreniers, les charretiers, les maquignons, les soldats de cavalerie et les cultivateurs qui vivent dans le voisinage immédiat des chevaux. La plupart de ces derniers ont été infectés directement. L'un d'eux l'a été par un coup de poing appliqué sur la lèvre par un maquignon propriétaire de cheval morveux. Un autre s'est inoculé le bacille avec son propre mouchoir qui lui servait en même temps à essuyer l'écoulement nasal de son cheval et à moucher son nez.

La morve n'est cependant pas une maladie tout à fait professionnelle, car nous avons trouvé des morveux qui avaient des professions qui auraient dû les mettre à l'abri du contact du cheval. Tels un cordonnier, un jardinier, une femme de chambre. Cependant, même dans ces cas, en cherchant un peu on arrive souvent à établir à la maladie une origine équine.

C'est que souvent le bacille n'arrive à l'homme que par une voie indirecte. Bien qu'il soit très sensible aux agents thérapeutiques, comme l'a démontré Löffler, il présente une résistance étonnante à la destruction par les agents atmosphériques. Il résiste, d'après Cadéac et Mallet, à la chaleur, à la dessiccation et à la putréfaction. Il peut donc vivre longtemps sur les objets ou les endroits où il a été déposé.

Les murs, les pavés, le sol des écuries, les harnais des chevaux, la paille de leur litière, le crin enlevé à leur crinière, les buissons leur servant d'abri pendant la pâture ont pu recevoir, conserver et transmettre le germe morbide.

L'inoculation par écorchure contre les murs ou par piqûre de fétus de paille est souvent signalée.

Plus rare, mais curieuse, est l'infection de la matelassière qui devint morveuse en dénouant simplement du crin tressé.

Le mélange d'une certaine quantité d'urine avec les produits morbides n'a pas empêché l'explosion du mal, et un grand laps de temps n'a pas non plus détruit le germe, d'après Kelsch qui a vu un palefrenier contracter la morve en couchant dans une écurie depuis longtemps abandonnée.

On n'aura pas de semblables difficultés avec la morve d'origine humaine ou avec celle de laboratoire où l'infection se produit en connaissance de cause et où la porte d'entrée est habituellement connue.

Cependant on cite deux cas de femmes devenues malades pour avoir approché des morveux sans qu'on ait pu constater avec certitude la voie de pénétration du bacille.

Le plus récent cas est celui de Cooper dont l'observation est publiée plus loin. Une femme qui soignait son mari atteint de morve aiguë fut prise d'un écoulement vaginal purulent qui constitua le premier accident d'une morve chronique. L'auteur suppose qu'elle fut infectée par les voies génitales.

Malgré sa singularité, cette idée mérite d'ailleurs l'attention, car Brouardel (*Dict. Encyclop.*) a cité une deuxième observation de Tessier (*Gazette médicale* de 1852), et il dit : « On suppose que cette femme est devenue spontanément « morveuse, mais il s'agissait d'une femme de moralité trop « suspecte pour exclure la possibilité d'un rapport avec les « hommes qui soignent des chevaux. »

Il est certain que des renseignements précis sur l'étiologie d'une affection suspecte peuvent conduire à diagnostiquer rapidement la morve, et ce serait commettre une faute que de ne pas demander la profession de son malade.

Mais, en dehors de cela, que de causes d'erreurs préjudiciables au diagnostic sont dues à l'ignorance du malade ou à sa mauvaise volonté par crainte des règlements de police!

Gold, médecin russe, qui a beaucoup observé cette maladie (*Berl. kl. Wochens*, 1889), nous fournit sur ce sujet des documents curieux. L'un, dit-il en substance, nie jusqu'à la mort de son fils et avoue ensuite en s'accusant de cette mort pour avoir donné des renseignements faux.

Cet autre, qui est venu en voiture consulter pour une affection qui n'est autre que la morve, affirme qu'il n'a pas de chevaux malades et celui qui l'a conduit jette à pleins naseaux. Le troisième, qui a la morve pour s'être piqué avec une épine en faisant des fagots dans sa prairie, sur son aire à battre le blé, n'a pas de chevaux, c'est vrai, mais il en avait; il les a donnés à son neveu, son voisin, et ceux-ci, la nuit,

reviennent dans la propriété de leur ancien maître et versent le poison sur ses fagots d'épines.

DU MOYEN D'OBTENIR LA CERTITUDE DU DIAGNOSTIC DE LA MORVE.

Épreuve bactériologique et expérimentale. — La morve ne peut être diagnostiquée sûrement que par les méthodes bactériologiques.

Mais à cause des associations microbiennes que l'on rencontre dans les chancres farcineux, la bactérie morveuse est souvent masquée. L'examen bactériologique direct risque de passer souvent à côté et de ne trouver d'abord, comme dans notre cas et celui de Hallopeau, que les microbes vulgaires de la suppuration.

C'est dans le pus d'apparence phlegmoneuse des abcès non encore ouverts qu'il faut aller chercher le bacille; nous en avons ainsi obtenu en cultures pures. L'huile du farcin n'en contient que très peu. Le sang n'en contient pas toujours, particulièrement au début de la maladie.

Mais c'est surtout par la méthode des inoculations et par les cultures que l'on peut obtenir le bacille pur et isolé.

Aussi devons-nous placer, à côté des découvertes les plus importantes, celle qui a mis à la disposition du médecin un moyen pratique et simple de reconnaître rapidement et sûrement la terrible maladie.

Dans l'histoire de la morve humaine au point de vue pratique, les phases importantes sont marquées :

Par les découvertes modestes de Lorin [1], Schilling [2] et Elliotson [3],

Par le beau travail de Rayer [4] qui mit en garde contre

1. Lorin, Obs. sur la communication du farcin des chevaux aux hommes. *Journal de médecine, chirurgie et pharmacie*, 1812, janvier, tome XXIII.

2. Schilling, Érysipèle gangréneux survenu vraisemblablement par transmission d'un poison animal. *Rust's Magazine für die gesammte Heilkunde*, Berlin, 1821.

3. Elliotson, On the glanders on the human subject. *Med. Chir. Transact.* Vol. XVI, 1830, p. 1 et 171, et vol. XVIII, page 201, 1833.

4. Rayer, De la morve et du farcin chez l'homme. *Mémoires de l'Académie de médecine.* Paris, 1837.

les dangers déjà signalés, mais niés et méconnus, de la transmission de la morve du cheval à l'homme,

Par la célèbre discussion de l'Académie de médecine en 1860, entre Guérin, Bouley, Renault, Bouillaud, Delafond, Le Blanc, Reynal, etc., à propos d'une observation de Bourdon qui fit voir que dans certaines conditions la morve humaine pouvait guérir,

Par la découverte bactériologique de Löffler et Schutz[1] et celles de Bouchard, Capitan et Charrin[2] qui montraient l'ennemi sous sa forme réelle,

Et enfin par le procédé de Straus[3], inoculation intra-abdominale du cobaye mâle qui décèle la morve douteuse par l'apparition rapide d'une vaginalite caractéristique.

Les inoculations expérimentales, dans le but d'éclairer un diagnostic douteux de morve ont été pratiquées bien longtemps avant la période microbienne. On trouve dans le *Medical and Surgical jour.*, d'Édimbourg, en 1823, le récit de la première inoculation. Le pus d'un ulcère morveux de l'homme fut introduit sous la peau d'un âne qui devint morveux.

L'âne, en raison de son faible prix et de son exquise sensibilité à la morve inoculée, fut préféré au cheval pour ces expériences et, bien que l'on eût montré le parti que l'on peut tirer du chien, du chat, du lapin, du cobaye et de la souris, il était considéré jusqu'à 1889 comme le réactif de choix pour la culture du bacille.

Depuis lors, c'est à juste titre que tous ces animaux ont été à peu près abandonnés pour le cobaye.

Le professeur Straus a eu du reste la satisfaction de voir en France et à l'étranger son procédé adopté et employé dans presque tous les cas publiés récemment (Besnier, Hallopeau et Jeanselme. Lichtheim, à Kœnigsberg[4], Roque da Silveira, de Lisbonne[5]; Finkelstein, de Tiflis[6]; A. Loir,

1. Schutz et Löffler, Ueber den Bacillus des Rotzes. *Mittheil. aus dem deutsch. Reichs GesundheitsAmte* et *Berliner klinische Wochenschrift*, 1883.
2. Bouchard, Capitan et Charrin, Académie des Sciences, 1883.
3. Straus, Sur un moyen de diagnostic rapide de la morve. *Archives de médecine expérimentale*, 1889.
4. Lichtheim, *Berl. kl. Woch.* 1892.
5. Roque da Silveira, *C. R. Soc. de Biologie*, 1891.
6. Finkelstein, *Central. Blatt. für Bakteriologie*, 1892.

de Sidney[1]; Levi Steinmetz et Imlin, de Strasbourg; Gold, Kondorski, Gralewski, en Russie.

III

CURABILITÉ DE LA MORVE CHEZ L'HOMME

A cette question la morve de l'homme est-elle guérissable, nous pouvons heureusement répondre par l'affirmation.

Il est vrai que cette maladie, insidieuse par excellence, présente souvent des rémissions et qu'on a vu le mal reprendre, après une période de guérison apparente, une marche suraiguë et se terminer par la mort.

Les rémissions ont une durée variable, depuis plusieurs mois jusqu'à des années. Les faits les plus curieux et les plus intéressants à ce sujet sont ceux de notre maître Besnier[2], qui observa un répit de trois ans, et de M. Hallopeau[3], qui le vit durer cinq ans.

Après une telle durée de guérison apparente, les malades et le médecin auraient dû se croire à l'abri d'une rechute.

Avec ces rémissions, l'évolution de la morve dure quelquefois longtemps : Bollinger cite un cas qu'il a suivi pendant onze ans sans en voir la fin.

On peut donc toujours craindre que la guérison ne soit trompeuse. C'est la réserve formulée par la plupart des auteurs qui en ont publié des cas, et malheureusement ces craintes sont trop souvent confirmées. Les publications périodiques contiennent presque tous les ans des exemples de rechutes de morve ou de farcin chronique terminées par la mort.

1. Loir, La microbiologie en Australie. Th. Paris, 1892.
2. Besnier, Farcinose aiguë de la face. *Bull. de la Soc. française de Dermatologie*, 1891.
3. Hallopeau et Jeanselme, Sur un cas d'infection farcino-morveuse. *Bull. de la Soc. française de Dermatologie*, 1891, page 163.

DOCUMENTS

Les cas de guérison les plus anciens que l'on connaisse sont ceux publiés par Lorin, Travers, Hertwig, Ludické et Monneret.

Obs. I. — Lorin (1812, *Journal de médecine, chirurgie et pharmacie*, janvier. Tome XXIII), aurait guéri deux cas de panaris et angéioleucite morveuse qu'il a rapportés dans son *observation sur la communication du farcin des chevaux aux hommes*.

Sur un artiste vétérinaire du 1er régiment de carabiniers, il disséqua et enleva totalement la substance farcineuse. Celui-ci s'était piqué en soignant un cheval glandé. Quatre jours après la piqûre étaient apparues deux petites tumeurs dures et blanchâtres à la face palmaire du pouce de la main gauche, puis, une à l'annulaire et une autre à l'auriculaire, et un gonflement s'étendait de la main jusqu'à l'aisselle.

Un carabinier du même régiment, élève d'Alfort, également piqué aux doigts, fut traité de même.

Les deux guérirent du coup, et de juin 1811 à janvier 1812, ils n'ont rien vu reparaître.

Obs. II et III. — Travers. *An inquiry concerning that disturbed state of vital fonctions, usually denominated constitutional irritation*, in-8. Londres, 1826, 2e édit. 1827. — Un vétérinaire, en administrant une pilule à un cheval atteint de glanders (morve), s'inocula l'humeur qui s'écoulait du nez du cheval. Il survint plusieurs ulcères douloureux aux doigts, à la main, aux fesses et aux genoux, ulcères dont la guérison fut longue et difficile.

Il rapporte également l'histoire d'un cocher qui, s'étant blessé dans des conditions analogues, fut atteint d'une inflammation violente du doigt et de la main avec traînées rouges, angéioleucite, abcès, induration, inflammation des glandes de l'angle de la mâchoire, inflammation de la muqueuse des narines avec écoulement. Un âne inoculé avec la matière des ulcères mourut de la morve, mais le cocher finit par se rétablir.

Obs. IV. — Hertwig raconte qu'un vétérinaire, ayant reçu sur plusieurs points de la face l'ichor morveux provenant d'un cheval malade qu'il examinait et qui s'ébroua tout à coup, fut affecté d'une tuméfaction de la joue gauche, engorgement du ganglion sous-maxillaire et jetage d'une matière jaunâtre par la narine correspondante, affection morveuse qui semble bien caractérisée, et dont il eut toutefois le bonheur de guérir. *Medic. Zeitung von Preussen*, n° 46, 1834.

Obs. V. — Ludicke, 1842, *Med. Zeitung, von Preussen.*

Obs. VI. — Monneret, *Journal de médecine.* Tome I, 1843, farcin chronique suivi de guérison ;

Dans sa thèse *sur la morve et le farcin chronique chez l'homme et les solipèdes*, Paris, 1843, qui contient 51 observations.

Tardieu avait réuni six cas de guérison [1] :

1° Monneret déjà cité ;

2° Tarozzi ;

3° Alexander ;

4° Hertwig déjà cité ;

5° De la Harpe ;

6° Bouley, inédite.

On a beaucoup discuté sur la possibilité du fait, et si l'on accordait que les cas de Monneret et Hertwig pouvaient être admis, on n'attribuait qu'une valeur douteuse à celui de Tarozzi où un enfant avait survécu seul dans une famille de morveux, et on rejetait les autres. Un des plus attaqués était celui dont on pouvait le moins contester la guérison, celui de H. Bouley, à mon avis l'exemple le plus célèbre et le mieux suivi de guérison.

Obs. VII. — Bouley. L'observation en a été indiquée pour la première fois dans le travail de Tardieu, mais on y revint à plusieurs reprises, et nous en trouvons encore une réédition dans le *Bulletin médical du Nord* de 1884, sous forme de lettre à Bécour qui publiait un cas de morve.

Bouley, qui fut plus tard membre de l'Académie de médecine, avait 26 ans quand il fut atteint de la morve. C'était en 1840, il s'était fait une blessure au doigt en coupant un poumon de cheval morveux à l'École d'Alfort.

Après quinze jours d'incubation, il fut pris de courbature, de fièvre, puis parurent de nombreux abcès, au front, aux deux bras, aux deux membres inférieurs, formant un total de dix-huit. Il mit seize mois à guérir. Il le dut, racontait-il, à sa jeunesse, à la forte alimentation qu'il put continuer à prendre, et à des cautérisations au fer rouge qu'il n'hésita pas à supporter.

Bouley survécut plus de quarante ans à cette infection.

Obs. VIII. — A côté, je placerai le cas du vétérinaire belge Deneubourg que Bouley connaissait, qui eut la morve au même moment que lui, qu'il vit guérir, qu'il suivit longtemps après sa guérison et dont il a rappelé le cas dans la lettre au *Bulletin médical du Nord* citée plus haut.

Obs. IX. — Richard et Foucher. Farcin chronique avec guérison probable. *Archives générales de médecine*, 1851.

1. Il faudrait peut-être y ajouter trois cas d'angéioleucite morveuse de Numan et Vogeli.

Richard et Foucher ont publié un exemple de guérison spontanée dans l'espace de quelques mois. L'affection morveuse n'est pas douteuse, car il y eut une inoculation faite avec succès sur un cheval à l'École vétérinaire d'Alfort.

Tous les accidents locaux ont disparu et l'état général s'est remonté parfaitement, mais on n'a pas pu suivre le malade, et les auteurs connaissant l'existence des rémissions trompeuses de cette maladie ont qualifié cette guérison *de probable*.

Obs. X. — F.-C. Stahl. *Münchener deutsche Klinik.*, 35-1852. Résumé dans Küttner[1].

Un cordonnier qui soignait son cheval morveux se pique avec une épine sous l'ongle. Il se développe là une pustule qui dure six semaines et qui finit par guérir. Pendant ce temps il survient une lymphangite de la main et du bras. Il se forme des trajets fistuleux qui secrètent un pus séreux. Après un mois et demi environ, paraît dans la cuisse une nodosité de la grosseur d'un œuf de poule. L'autopsie du cheval est faite sur ces entrefaites et révèle l'existence d'une infection morveuse typique. En juin, c'est-à-dire après trois mois et demie, la tumeur s'ouvre et laisse de nombreux abcès fistuleux qui se cicatrisent. A la fin de juin, cet homme retourne à ses affaires. Le 6 juillet, les cicatrices se rouvrent. Affaiblissement général. Il se développe une grosseur du volume d'un pois sur la région parotidienne, puis d'autres très rouges sur le visage. Plus tard une ulcération profonde du bras donne une suppuration très abondante.

Enfin les tumeurs de la face se rapetissent, les fistules se guérissent, puis elles se rouvrent le 22 octobre et finalement la guérison définitive a lieu le 10 décembre : durée de la maladie 11 mois.

Obs. XI. — Verheyen. L'indication bibliographique. (*Annales de médecine vétérinaire*, Tome IV) donnée par Küttner est fausse. La publication est faite dans le *Bull. de l'Acad. de méd.* de Belgique, 1855, page 148.

1. Küttner, Ueber den Rotz beim Menschen. *Virchow's Archiv.*, 1867, a rassemblé un certain nombre d'observations de guérison; toutes sont résumées. Malheureusement plusieurs d'entre elles n'ont pu être retrouvées par nous. Nous en donnons l'indication d'après cet auteur et sous sa responsabilité.

Obs. I. — Kr. Ph. Ungefug. *Gerlach's Mittheilungen*, V-10.

Obs. II. — Patellani. *Giorniale di Veterinaria ?* (sans date).

Obs. III. — Paradi. *Il veterinario*, 1858. Un cocher aurait pris la morve par écorchure du dos de la main, et aurait guéri.

A cette liste d'observations incomplètes de Küttner, j'ajouterai les indications des deux suivantes données par d'autres auteurs, mais également difficiles à retrouver.

Obs. IV. — Mackenzie. Farcin du pied, guérison. *Archives générales de médecine*, 1853.

Obs. V. — Carnevale-Arella. Morve chronique guérison, *Giornale delle science med.*, Torino, et *Archives générales de médecine* de 1848.

Verheyen fait un rapport sur un cas de transmission du farcin du cheval à l'homme communiqué par le Dr Marée.

Comme évolution clinique l'observation est un beau type d'angéioleucite morveuse consécutive à une piqûre du pouce chez un équarrisseur. Le pouce présente pendant quelque temps un ulcère grisâtre à fond, pâle, à bords calleux, donnant un pus sanieux, l'angéioleucite procède par placards séparés le long des lymphatiques du bras. Aucune expérience ne fut faite.

Le malade fut traité par les mercuriaux, bi-chlorure de mercure et précipité rouge, il guérit en six semaines, mais on ne sait pas le reste de son histoire.

Obs. XII. — M. Hauff. *Die Rotzkrankheit beim Menschen. Kirchheim*, 1855. Résumée par Kuttner.

L'homme, un boucher, a, le 14 octobre, sur la face dorsale du pouce une petite envie qu'il écorche... Le soir il conduit à la bride un cheval ayant du glandage. Il lui coule de l'humeur des naseaux du cheval sur le pouce et sur la main. Il s'ensuit du frisson de la fièvre, du gonflement du bras; sur la partie grattée est venu un ulcère chancroïde, puis de la lymphangite et de l'adénite axillaire. Le quatorzième jour l'ulcère du pouce guérit. Au même moment ulcérations chancroïdes aux lèvres qui guérissent dans le milieu de novembre. Au niveau de la lymphangite se forme un abcès qui de la main gagne jusqu'à l'aisselle.

Au milieu de février, un abcès ouvert au mollet gauche, en mai un autre sur le côté droit de la poitrine. En septembre, nouveaux abcès, puis encore des abcès.... Guérison définitive après dix-neuf mois.

Le cheval était manifestement morveux.

Obs. XIII. — Carpenter. *Acute farcy passing in glanders. Mercurial Treatment. Recovery, medical Times and Gazette*, 1855, p. 109.

Observation prise avec beaucoup de soin.

L'affection débute par la lèvre supérieure à la suite d'un coup de poing, le malade venait d'acheter un cheval morveux.

Il se développe une tuméfaction de toute la joue qui boursoufle les paupières et donne l'illusion d'un érysipèle, la plaie est recouverte d'une croûte rouge brun. Elle suppure abondamment.

Puis les accidents de gonflement diminuent peu à peu, et il reste un ulcère qui suppure toujours très abondamment et qui ronge par places. Quelques boutons furonculeux sont tout autour de lui. L'ulcère était excavé, le fond sale, le pus profus et irritant. Plus tard se montrèrent des granulations rouges à sa surface, et il se couvrit de croûtes. Il dura un mois, puis se succédèrent gonflement du coude, abcès de la cuisse, gonflement et abcès du mollet, puis des affections oculaires, des nodosités disséminées, de la toux et de la fièvre, des ulcérations nasales, enfin une éruption d'élevures rouges sur le corps.

Le traitement fut composé de pilules de mercure et d'onguent mercuriel simple et double.

OBS. XIV. — BOURDON. *Un cas de guérison de morve chronique*. Communication à l'Académie de médecine, 8 novembre 1857. Rapport de H. Bouley à l'Académie, et discussion. *Union médicale* de 1861.

Le cas de Bourdon a trait à un palefrenier négligent qui ne prend aucun soin de propreté.

Sa maladie commence par un état général infectieux avec douleur des membres comme dans la morve aiguë. Puis il survient des abcès cutanés, sous-cutanés et musculaires, de l'enchifrénement et de l'écoulement nasal.

Ce malade guérit.

L'inoculation au cheval, dit-on, n'a pas donné de résultats, mais le cheval mourut et comme à cette époque les vétérinaires niaient la morve de parti pris, ceci ne prouve pas qu'il n'y ait pas de morve dans le susdit cas.

Bouley disait : « la morve est une maladie spontanée, mortelle chez les chevaux phtisiques ». La broncho-pneumonie morveuse n'existait pas pour lui, c'était de la tuberculose.

OBS. XV. — *Farcin chez l'homme. Guérison*, par CAZIN, dans *Union médicale*, n° 112, 1861.

Cette observation publiée sous le nom de Cazin, appartient en réalité au Dr Bertin, comme le fait savoir une note du Dr Cazin lui-même.

Il s'agit d'un jardinier qui pansait les chevaux de son maître. Il attire l'attention sur une douleur thoracique, puis éclatent trois abcès simultanés. L'accident primitif n'est pas noté. Il n'y eut pas d'inoculations épreuves. Mais la description de la maladie ne laisse pas de doutes.

Le malade fut traité peu de jours après le début de ses accidents. Il prit, du 15 mars au 16 juillet 1857, 152 grammes d'iodure de potassium et 5gr,50 d'extrait alcoolique d'aconit. Ce dernier médicament lui procura des sueurs extrêmement abondantes. La guérison définitive eut lieu en octobre 1857. Elle a été annoncée à la Société de médecine de Nancy, à cette époque, et confirmée pendant trois ans, jusqu'à l'époque de la publication de l'*Union médicale*.

OBS. XVI. — *Farcin chronique chez l'homme. Guérison* par le docteur CAZIN, de Boulogne-sur-Mer. (Extrait des travaux de l'Académie impériale de Reims, 1856.) Dans l'*Union médicale*, n° 124, p. 106, année 1861.

Loueur de voitures de trente-deux ans. Début au niveau d'une petite écorchure, entre l'ongle et l'extrémité du pouce gauche, infectée en débouchant l'égout d'une écurie où se trouvaient des chevaux morveux ; traînée de lymphangite ; puis tourniole. Abcès à la limite de la lymphangite de l'avant-bras.

Abcès au niveau du pied gauche, de la partie inférieure et interne de la jambe droite et beaucoup d'autres en diverses parties du corps, dont les uns se guérirent spontanément et les autres furent fistuleux.

Il est traité au bout de cinq mois de maladie par l'iodure de potassium, pansé avec l'onguent napolitain placé dans le fond des plaies et déposé sur leur bord.

La guérison a lieu au bout de treize mois de soins. Le Dr Cazin attribue une certaine action à l'aconit napel qui amène des sueurs extrêmement abondantes.

Il ne semble pas douteux que ce malade ait eu la morve, quoiqu'il n'y ait pas eu d'inoculation d'épreuve sur les animaux.

Obs. XVII. — Cooper. *Un cas de morve humaine suivi de guérison. Journal of Am. Med.* Associat. 1887. Résumé.

Une dame Lorenson, soigne son mari de la morve et celui-ci meurt en trois semaines.

Elle est prise d'accidents morveux aigus qui prennent bientôt une marche chronique tout en restant grave.

Le premier symptôme du mal fut un écoulement vaginal purulent, ce qui fait supposer à l'auteur que ce pourrait être le vagin qui aurait été le siège de l'inoculation.

Quoi qu'il en soit, cette dame eut : 1° un petit ulcère à la cuisse droite; 2° un grand ulcère sur la voûte palatine avec dénudation des os; 3° la gorge fut prise; 4° il survint des abcès cutanés disséminés sur la face; 5° l'un d'eux ronge à la paupière; 6° l'œil fut menacé, sa conjonctive rongée, ses muscles disséqués, puis survinrent des abcès à l'épaule et 7° au genou. Le pus qui s'écoulait répandait une odeur cadavérique. Malgré cette multiplicité des lésions la malade guérit.

Obs. XVIII. — Kondorski. *La morve chez l'homme traitée par les frictions mercurielles.* Vratch, 1891. Traduite et résumée par Mlle Cohn.

Un paysan, âgé de vingt-neuf ans, affaibli, amaigri, entre à l'hôpital le 29 mars 1890, pour la morve qu'il a contractée deux semaines avant.

La porte d'entrée et l'accident initial sont inconnus.

Il a de la fièvre et des abcès.

Le pus de ceux-ci inoculé à des cobayes mâles leur donne la morve et permet de constater le bacille. Traitement local des abcès par le lavage au sublimé à 1 p. 500 et attouchements à l'acide nitrique. Traitement général par des frictions mercurielles par vingt-quatre heures avec administration simultanée de chlorate de potasse à l'intérieur.

Dix jours après, 9 avril, on constate déjà de l'amélioration.

La dose quotidienne de pommade est augmentée du 16 avril au 26 mai.

Mais le 30 mai survient de la stomatite et il faut arrêter les frictions, on remplace par l'iodure de potassium.

Le 5 juin, la stomatite est guérie, on recommence les frictions, mais le malade *guéri* s'en va et les suites sont inconnues.

Les résultats obtenus en soixante-cinq jours sont : La cicatrisation des ulcères et des abcès, la chute de la température qui de 40°,7 tombe à la normale, l'amélioration de l'état général du malade.

Obs. XIX. — *Ein Fall von Heilung des Rotzes mittelst mercurieller Behandlung (frictions mercurielles)*, par le Dr Jacob Gold, de Severinovka, près Odessa. (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1889.) (Traduction littérale.)

Le 19 octobre 1887, un paysan du village de Pavlenka, nommé Tarachtenko, vint à mon ambulance. Le patient était de taille moyenne, de forte structure et avait le pannicule adipeux fortement développé. Tarachtenko, âgé de 30 ans, rapporte qu'il est malade depuis huit jours et se plaint de douleurs et de faiblesse dans les extrémités inférieures, et surtout à droite, et en outre de pesanteur de tête, de dyspnée et de toux. Température à 38°9. Pouls à 100, plein et dur. L'auscultation du cœur donne l'état normal. Dans l'étendue des deux poumons en avant et en arrière, râles à bulles fines; à la percussion des organes thoraciques je trouve, à l'exception de la région cardiaque, une sonorité complète et nette. Foie et rate normaux. Estomac et intestin un peu distendus. Langue chargée. Appétit mauvais; tendance à la constipation, urines faciles, de couleur foncée, ne contenant ni albumine, ni sucre. Au pied droit, dans la région de la malléole externe, dans le milieu du mollet, dans le tiers inférieur de la jambe, dans le tiers inférieur de la cuisse gauche et dans l'avant-bras droit et gauche, on remarque des foyers phlegmoneux légèrement fluctuants par places et sensibles au toucher. — Dans le milieu de la cuisse droite et plus tard sur le mollet gauche et l'avant-bras droit, dans leur partie antérieure on observa des nodosités à peu prés de la grosseur d'un œuf de pigeon, de consistance dure. On avait l'impression qu'ils siégeaient dans la profondeur des muscles. Tarachtenko est un laboureur, il n'a jamais été malade jusqu'alors.

Avant de venir à moi il a eu de légers frissons, des douleurs dans les jambes, la tête et la poitrine, il a commencé à tousser. C'est là ce qui l'a déterminé à demander les secours de l'art. Aucune trace de syphilis ne peut être découverte, malgré des investigations attentives.

Les abcès s'étaient développés depuis deux jours.

A première vue, ces foyers de suppuration assez caractéristiques sur différents points des extrémités supérieures et inférieures, cette présence simultanée de noyaux sous-cutanés me persuadèrent qu'il s'agissait d'une infection morveuse. Cependant le patient niait énergiquement tout contact avec un animal contaminé.

Il fut admis à l'hôpital, placé dans une chambre particulière et j'ap-

pelai de suite mon collègue, le médecin sanitaire D[r] Karamenko, d'Odessa, pour faire des recherches bactériologiques.

Le D[r] Karamenko recueillit dans une pipette stérilisée le pus sortant d'une incision et le mit à cultiver. Plus tard, à la station bactériologique d'Odessa, par les soins du D[r] Bardach, assistant du prof. Metchnikoff, un cobaye fut inoculé avec le contenu de la pipette, par injection souscutanée au ventre.

Je passe quelques détails de laboratoire. La culture simple donna des résultats douteux, mais l'inoculation fut positive, il y eut un ulcère au point d'injection, puis il se développa l'orchite où fut trouvé le bacille caractéristique.

Mon diagnostic fut ainsi établi par des recherches bactériologiques et expérimentales. Considérant alors l'insuccès complet de toutes les tentatives thérapeutiques faites par moi comme par les autres contre les diverses formes de la morve, je me déterminai à essayer dans le cas actuel les frictions méthodiques de pommade mercurielle, telles qu'on les emploie dans la syphilis. Je fus conduit à cette manière de faire d'abord par certaine analogie entre la morve et la syphilis, puis par les propriétés antiparasitaires des préparations mercurielles. J'espérais par leur action obtenir une désinfection de l'organisme et, par suite, meilleur résultat que personne.

Étant données la grandeur et l'imminence du danger, je prescrivis au malade deux fois par jour des frictions avec deux grammes d'onguent mercuriel fort (4 grammes par jour).

On prit soigneusement les précautions habituelles : gargarisation au chlorate de potasse, nettoyage des dents et des gencives avec la poussière de charbon et d'acide salicylique, tous les deux jours un bain chaud. Air de la chambre fréquemment renouvelé, forte nourriture (viande, lait, œufs, pain blanc, vin et eau-de-vie), à l'intérieur, décoction de quinquina.

Tous les foyers furent ouverts, nettoyés soigneusement avec de la solution de sublimé à 1 pour 1 000, puis quotidiennement injectés et pansés avec l'iodoforme.

Le patient supporta très bien ce traitement, je ne remarquai chez lui aucun signe d'empoisonnement mercuriel ni aucun mauvais effet sur son état général.

Pendant les 10 premiers jours, c'est-à-dire après 20 frictions, la température qui était d'abord à 40°, tomba à 39°; les nodosités diminuèrent à vue d'œil et devinrent molles. La toux ainsi que les râles fins disséminés dans les deux poumons disparurent peu à peu. L'appétit devint meilleur.

La cicatrisation des plaies elles-mêmes fit des progrès, mais seulement avec beaucoup de lenteur quoique, par ci par là, des granulations normales commençassent à se montrer.

Encouragé par ce rapide résultat qui dépassait toute attente, et par

la manière dont mon malade supportait le traitement, je lui fis à intervalles plus ou moins espacés 68 frictions.

Je le renvoyai le 18 mars 1888, complètement guéri, bien portant à en être méconnaissable, après trois mois de traitement méthodique et deux mois d'observation.

Pendant le traitement j'ai dû fréquemment fendre les trajets fistuleux, exciser les bords torpides des ulcères et même les cautériser avec le thermo-cautère Paquelin, autant pour faire une désinfection locale radicale que pour exciter la cicatrisation de ces parties malades.

L'iodoforme n'a pas montré dans ce cas son influence habituelle, si favorable aux développements des bourgeons charnus.

Notons qu'au mois de décembre, des recherches bactériologiques, faites sur la sécrétion d'un foyer non cicatrisé, donnèrent des cultures très évidentes de bacille morveux, quoique l'état général du malade fût très satisfaisant déjà.

Ce malade fut revu en 1891, par Gold, sa guérison est confirmée de janvier 1888 jusqu'au mois d'octobre 1891.

Obs. XX. — *Un second cas de morve guéri par les frictions mercurielles*, par Jacob Gold. (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1891.) Trad. littérale.

Le 5 août 1890 se présentait à mon hôpital de Severinovka, près d'Odessa, un paysan, S. M., du village de Kurtowo, qui se plaignait d'une forte douleur dans la cuisse droite, de faiblesse et d'un malaise général.

Le malade, âgé de 32 ans, boitait, était anémique, faible de constitution et maigre. Il avait les deux conjonctives teintées de jaune.

Je constate, sur la cuisse droite, la présence d'une plaque indurée médiane et un peu latérale, grande comme la paume de la main, ovale de forme et allant en profondeur jusqu'au tissu cellulaire. La surface de la peau était normale. Il n'y avait pas de fluctuation. En outre je sens, dans la partie inférieure de la jambe, au mollet, une nodosité allongée de médiocre grandeur. Sur la face antérieure de l'avant-bras gauche, vers le bord radial, existe une autre induration cutanée de la grandeur d'un œuf de pigeon. Autour de la malléole externe gauche se trouve un phlegmon circonscrit, arrondi, rouge livide, de la grandeur d'un rouble d'argent.

Dans les poumons s'entendent, par ci par là, de petits râles disséminés à petites bulles. La sonorité est normale à la percussion. Le cœur, de dimension normale, fonctionne d'une manière un peu accélérée mais régulière, sans souffle.

Le foie et la rate sont normaux.

L'abdomen un peu tuméfié, quelques gargouillements dans les intestins, tendance à la diarrhée.

La sécrétion urinaire se fait normalement, en quantité suffisante, l'urine est foncée et sédimenteuse; ni albumine, ni sucre; appétit mauvais.

Céphalalgie. Insomnie. Température, 38°6. Pouls, 96.

Cet homme est tombé malade le 20 juillet avec des frissons, de la diarrhée et, plus tard, des douleurs dans la jambe et du gonflement de la cuisse.

Cet état s'aggrave peu à peu, pendant la quinzaine que le malade passa chez lui avant d'entrer dans mon hôpital, le 5 août.

Un examen attentif des faits décrits plus haut me poussait à accepter l'idée d'une infection très probablement morveuse, quoique le malade niât énergiquement avoir eu contact avec des chevaux malades ou soupçonnés. Mais comme je sais depuis longues années que les renseignements des malades sont peu exacts sur ce sujet, comme d'autre part je connais bien les détails caractéristiques des diverses formes cliniques de la morve humaine, je n'ai pas attendu les résultats de l'analyse bactériologique. Pour prévenir une infection générale septicémique, je prescrivis au malade le traitement par les frictions mercurielles qui, déjà employées par moi, avaient donné un brillant succès. Naturellement les précautions d'usage ont été prises.

Le phlegmon fut incisé et pansé antiseptiquement.

Le pus sanguinolent recueilli dans des pipettes stérilisées fut envoyé à la station bactériologique d'Odessa. Le 17 août, je reçus du Dr Diatroptow la réponse suivante : L'analyse microscopique du pus a révélé la présence de bacilles de la morve. Le pus, injecté sous la peau d'un cochon d'Inde le 9 août, a déterminé sa mort 4 jours après et son autopsie a donné tous les caractères anatomiques de la morve.

Le contenu de la rate ensemencé sur la glycérine agar a fait développer une culture.

On comprend que cette confirmation scientifique et indiscutable de mon diagnostic me détermina à poursuivre rigoureusement le traitement déjà prescrit.

Sur les nodosités de la cuisse et du bras je fis poser des cataplasmes de farine de graine de lin avec de l'eau blanche qui en hâtèrent le ramollissement et la fonte purulente.

Les abcès furent ouverts, puis lavés au sublimé au 1/1 000 et enfin pansés à la gaze iodoformée. Quoique le malade fût un individu faible, il supporta très bien les frictions. Cependant il fallut suspendre la cure pendant dix-huit jours à cause d'une dysenterie.

L'apparition de la dysenterie éveilla chez moi le soupçon d'une affection du gros intestin consécutive à l'intoxication mercurielle. Dans la suite l'évolution et les caractères du mal, la reprise du traitement sans accidents ne justifièrent pas mes soupçons.

Pendant le séjour du malade à l'hôpital, on lui fit 62 frictions, la fièvre, qui atteignait souvent 40° le soir, cessa peu à peu, les abcès se cicatrisèrent, les nodosités du mollet disparurent, la nutrition devint meilleure, le malade reprit de l'appétit, le sommeil, n'eut plus de diarrhée et sortit guéri sur sa demande le 18 octobre 1890.

Le Dr Gold revit son malade toujours guéri un an après, le 5 octobre 1891.

Obs. XXI. — Holmes. *Cas de morve avec guérison. Journal of am. med. Association*, 1893. (Résumée.) — La maladie fut communiquée par un cheval atteint de jetage. Le malade fut atteint en décembre 1889 d'un panaris, puis surviennent simultanément cinq foyers distincts, au coude, au cou, à la mâchoire droite, à la cuisse et au mollet droits. Il n'y eut pas de symptômes aigus, les lésions ressemblaient à des abcès tuberculeux. Deux cochons d'Inde furent inoculés et eurent l'orchite caractéristique.

Le malade fut traité par l'extirpation des foyers morveux.

Il subit en deux ans plus de vingt chloroformisations.

Il eut en différentes parties du corps plus de quatorze lésions distinctes dont j'ai donné l'énumération plus haut, page 158, mais il n'eut qu'une seule adénite. Il guérit.

Obs. XXII. — Gralewski. *La morve chez l'homme et son traitement par les frictions mercurielles*. Vratch, 1893. (Traduite et résumée par Mlle Cohn.) — Ce mémoire contient trois observations :

1° Gralewski est appelé auprès d'un malade de 40 ans chez lequel il constate une morve méconnue qui se termine par la mort dès le lendemain. La maladie avait débuté il y a vingt-six jours par la voûte palatine. Il n'y eût pas d'autopsie. Cause de la maladie inconnue, le malade voyageait beaucoup.

L'examen bactériologique et l'épreuve expérimentale de Straus furent faites. On trouva le bacille de la morve mélangé à d'autres microbes et le cobaye mourut en cinq jours avec l'orchite caractéristique.

2° Cinq jours après, l'auteur constate la morve chez une paysanne de 35 ans qui lavait les linges sales du précédent malade peu de temps avant sa mort. Elle avait une crevasse sur la face dorsale de la main droite, entre le pouce et l'index ; trois jours après le blanchissage apparut une pustule rouge au niveau de cette crevasse qui augmenta graduellement. Le 7e jour après l'infection l'auteur trouve la température de 40°,2, des maux de tête, une douleur dans le bras droit et un abcès du volume d'un œuf de poule entre le pouce et l'index.

Pas d'autres symptômes.

L'abcès est incisé, lavé avec une solution antiseptique, pansé avec de la pommade mercurielle.

Gralewski ordonne le traitement par les pommades mercurielles à 4 grammes par 24 heures, comme dans le cas de Gold.

En dix-sept jours, avec 48 grammes de pommade, guérison.

3° Dans la même maison où était mort son premier malade, Gralewski découvre un nouveau cas de morve, c'est sur un vieillard, parent du défunt, qui l'avait soigné pendant sa maladie.

Quatre jours avant la mort du premier malade, on vit apparaître

chez le vieillard de petites pustules, d'abord aux bras et au cou, puis au dos et aux jambes. C'est-à-dire, remarque l'auteur, aux endroits où ce vieillard se grattait habituellement avec ses mains encore souillées du pus morveux.

Le malade n'est vu par le médecin que sept jours après le début de sa maladie. Il a des maux de tête, de la fatigue, une température de 39°,8. En outre des pustules disséminées, on trouve une plaie cratériforme entre le pouce et l'index de la main droite et un abcès au cou.

Traitement local: incision puis lavage de la plaie avec de l'acide phénique.

Traitement général: frictions mercurielles, 4 grammes par jour.

Les pustules cessent d'apparaître après la 5e friction, tandis que celles déjà parues s'abcèdent.

Les pustules cautérisées par l'acide phénique se transforment en une petite escharre.

La maladie céda lentement, la guérison n'eut lieu que le 70e jour; on a employé 200 grammes de pommade. Il est à remarquer que la stomatite mercurielle ne s'est pas montrée. Le chlorate de potasse avait été prescrit.

OBS. XXIII. — GUITERAS (dans PEPPER). *Trans. Ass. Am. Pys.*, 1892. — Pepper ayant observé un cas de morve terminé par la mort, Guiteras fit des expériences avec les liquides et les organes du sujet.

Pendant l'une d'elles il s'était écorché. Il surveilla le point où il supposait pouvoir être infecté et ayant vu au bout de sept jours apparaître un petit bouton en ce point il se fit résolument enlever la nodosité par le Dr William White.

On trouva quelques bacilles dans le centre de la partie enlevée, mais l'inoculation aux animaux fut sans résultat.

L'opéré demeura sain et sauf.

Guiteras pense que si l'inoculation a été négative cela était dû aux lavages antiseptiques faits pendant l'opération.

REMARQUES SUR LE TRAITEMENT EMPLOYÉ DANS LES CAS DE GUÉRISON

Un certain nombre de ces cas appartiennent à la période non bactériologique, et l'on pouvait objecter que le diagnostic certain fait défaut, mais nous ferons observer que pour ces cas mêmes, le plus souvent le diagnostic a été vérifié par l'inoculation à l'âne. Pour les cas plus récents, le diagnostic en a été fait soit par l'inoculation sous-cutanée du cobaye, soit par l'inoculation intra-péritonéale par la méthode de Strauss.

De la lecture de ces observations de guérison, essayons de tirer des conclusions et d'établir des règles pour le traitement de la morve.

Il nous a semblé que presque toujours le traitement heureux remplissait plusieurs indications à la fois : 1° soutenir l'état général; 2° détruire les foyers locaux; 3° combattre la toxhémie.

La célèbre guérison de Bouley est due à son appétit et à ses cautérisations. Dans presque toutes les observations nous voyons notée la destruction des foyers par l'excision, l'extirpation, le grattage, le caustique, acides, fer rouge, etc.

Le cas de Richard et Fouché a guéri par de simples incisions, ceux de Lorin et de Holmes et de Guiteras par l'extirpation simple sans adjonction de traitement interne spécial.

Les rémissions si longues de Hallopeau et Besnier étaient dues à l'emploi énergique du thermo-cautère.

Il existe un certain nombre de cas où l'on a attribué la guérison à l'emploi d'un médicament *intus* et *extra*.

L'existence d'une sorte d'antidote de cette nature contre le poison morveux serait bien désirable. On a préconisé pour remplir ce rôle deux substances dont l'usage est déjà suivi de remarquables effets dans une autre maladie. Je veux parler des composés de mercure ou de l'iode si utiles dans la syphilis.

En France principalement c'est à l'iodure que l'on demandait une action favorable dans le traitement des morveux, et la première question de mes confrères auxquels je présentais le malade a été : avez-vous donné l'iode et l'iodure de potassium?

A l'étranger, depuis quelques années, surtout depuis les cas de Gold, c'est le mercure et surtout le mercure en frictions qui a été employé et auquel on a attribué des guérisons.

Pendant longtemps on ne trouvait citée dans la littérature médicale qu'une observation, relatant un cas de guérison de farcin aigu sous l'influence du traitement mercuriel (*Carpenter medical Times and Gazette*, 1855). On aurait dû y joindre les cas de Verheyen et Cazin où se trouve l'influence heureuse, quoique non soulignée, de ce médicament.

Les auteurs qui traitaient de la morve se contentaient d'indiquer le fait ou, comme Wunderlich, de dire que le mercure semble avoir du succès dans la morve. Tout récemment sont parus les cas si remarquables de Gold, Kondorski et Gralewski qui donnaient le nombre respectable de six succès. D'après ces auteurs, il faudrait de préférence faire des frictions mercurielles à fortes doses, 4 grammes, 10 grammes par jour, sans craindre la salivation, en prenant toutefois les précautions usuelles.

Il ne nous semble pas douteux que les malades traités par les mercuriaux aient guéri des accidents pour lesquels ils se soignaient. Il est certain que plusieurs d'entre eux ont été revus plus de deux ans après.

Je ne recommencerai pas à discuter sur la solidité de leur guérison, mais je dois remarquer que le traitement général a été fortement aidé par une destruction locale énergique, et je crois qu'il est dangereux de dire que le mercure seul a déterminé la guérison.

Il ne faut pas que le médecin mette sa confiance seulement dans le mercure comme dans un médicament spécifique, il faut qu'il lui vienne en aide.

Que ce soit par l'excision, l'extirpation, le grattage, la cautérisation au fer rouge ou aux acides, que ce soit par la macération dans les bains de sublimé comme nous l'avons fait, il faut tuer le microbe.

De l'examen des mêmes observations, il résulte encore que la morve chronique, celle que l'on désignait jadis sous le nom de farcin, est surtout celle qui a guéri. On ne trouve que deux cas déjà anciens de morve aiguë traitée avec succès.

En outre, la morve chronique guérie est celle qui a été reconnue rapidement.

Il nous semble que l'opinion suivante émise par Gold est tout à fait soutenable et d'autre part qu'elle a un grand intérêt pratique.

Il admet que la morve reste locale pendant un certain temps et que la septicémie morveuse est rarement primitive.

On aurait donc intérêt à agir sur les accidents locaux, et

c'est pour cela que leurs caractères devraient être minutieusement connus.

Lorsque, au contraire, l'empoisonnement est généralisé, la lutte est plus difficile. Ce serait peut-être le moyen d'expliquer la gravité si différente du farcin et de comprendre comment Tardieu, d'un côté, a rassemblé 14 cas mortels de farcin chronique, tandis que de l'autre côté, Brouardel dans le *Dictionnaire encyclopédique* disait que l'angéioleucite morveuse paraît être la forme la moins grave de cette maladie.

Toutes ces guérisons de morve que je viens d'enregistrer n'ont pas la consécration du temps. Ne seront-elles que des rémissions? Les espérances que nous conservons se réaliseront-elles?

Le cas de Bouley n'est pas douteux, il a été suivi assez longtemps, puisque Bouley a vécu plus de quarante ans encore après sa guérison.

J'ai reçu communication d'autres du même genre, mais s'ils ont la consécration du temps, il leur manque trop de détails pour que je puisse en parler. Un seul cas certain me suffit pour supposer que beaucoup de morves chroniques ont évolué sans plus de malignité qu'une tuberculose, il reste néanmoins beaucoup de chances à courir quand on est aux prises avec le redoutable bacille.

IV

AUTO-INOCULABILITÉ CHEZ L'HOMME

La question de l'auto-inoculabilité de la morve a une certaine importance, car il est prudent d'avertir son malade s'il court le danger de transporter le germe redoutable sur une autre partie de son corps non encore atteinte. Il semble acquis que certaines régions, principalement le nez et les paupières, offrent une facilité plus grande au développement des accidents graves. Sur l'homme même, il n'existe qu'un seul cas d'inoculation expérimentale. Elle a été faite il y a

déjà longtemps, à l'époque où l'inoculation commençait à servir d'épreuve diagnostique, pour différencier le chancre dur et le chancre mou.

Elle a été pratiquée sur un charretier du nom de Pagout, atteint de morve chronique méconnue, qui présentait de nombreux abcès et qui avait été admis à l'hôpital des Vénériens à Paris.

Dans cet hôpital on lui fit sur la cuisse gauche l'inoculation du pus qui suintait en abondance de ses plaies.

Après une incubation de quelques jours on vit naître une pustule sur le point où l'inoculation avait été pratiquée. Cette pustule se convertit plus tard en ulcération qu'on fut obligé de réprimer par la cautérisation. Traité et regardé comme scrofuleux et par conséquent affecté d'une maladie qui n'entrait nullement dans la spécialité des vénériens, Pagout sortit après un certain temps.

Il finit par être admis à Saint-Louis, où sa maladie prit les caractères de morve aiguë et fut reconnue par Gibert. Le texte précédent est extrait d'un court mémoire sur le farcin chronique par Gibert, publié dans la *Revue médicale*, t. IV, en 1840. L'observation avait été recueillie par Guyet, son interne.

Chez les animaux, l'auto-inoculabilité a été démontrée à diverses reprises.

V

LA MORVE EST-ELLE TRANSMISSIBLE DE L'HOMME A L'HOMME

C'est un point qu'il nous paraît intéressant de préciser.

Cette transmission a été mise en doute par quelques auteurs, et ceux-ci ont même nié la possibilité de la contagion comme autrefois les vétérinaires la niaient pour la morve chronique du cheval qui ne devait pas se communiquer à l'homme d'après eux.

Comme ce sujet est d'un grand intérêt, j'ai rassemblé le plus grand nombre de documents que j'ai pu sur ce sujet.

Il suffira de les parcourir pour être convaincu que la morve humaine se transmet très facilement entre hommes, et que malgré les espérances formulées par quelques auteurs[1] elle ne s'atténue pas par le passage chez l'homme au point de devenir inoffensive. Bien au contraire, nous avons trouvé des cas où une morve humaine, à marche lente, a provoqué une forme très rapide chez l'homme inoculé par elle.

Sur les neuf observations que nous avons pu réunir, nous comptons six morts : Girard, Elliotson, Ferau, Brusch, Kernig et Jawdinski.

Et trois guérisons : une de Cooper et deux de Gralewski.

Quatre de ces observations sont déjà anciennes et étaient déjà publiées dans divers articles des dictionnaires et en particulier dans l'article sur la morve du *Dictionnaire encyclopédique* du Dr Brouardel. On pourrait discuter sur eux malgré l'autorité de ceux qui les ont rapportées. Les cinq autres sont plus récentes, elles datent de la période bactériologique et présentent toutes les garanties possibles.

Obs. XXIV. — Girard fils (Bayle, *Revue médicale française et étrangère*), qui se pique en faisant l'autopsie d'un élève d'Alfort, ayant succombé à la morve, et meurt lui-même de morve aiguë.

Obs. XXIV. — Elliotson. *On the glanders on the human subject. Med. chir. Transact.*, vol. XVI, p. 1 et 171, 1830 et vol. XVIII, pl. 201, 1833, *London medical Gazette*, t. VII, p. 300 et 655.

Un cocher atteint de farcin chronique, communique le mal à la blanchisseuse qui lavait son linge, mais cette observation est très sommaire pour ce qui a trait à la contagion humaine. On a appris, est-il dit, que la blanchisseuse qui lavait le linge du malade avait contracté la morve.

Obs. XXV. — Ferau, dans Tardieu, un père morveux infecte son fils qui lui fait les pansements.

Obs. XXVI. — Brusch. (*London med. Gazette*, t. 26.)

Une garde-malade ayant soigné un malade atteint de morve aiguë prend une angéioleucite et meurt de morve, prouvée par l'inoculation à trois chats.

1. Cooper, Voyez obs. 17, disait :
I am of the opinion that the virus is somewhat weakened by passing through the human system and that the disease contracted from man is more likely to be subacute and more amenable to treatment than when contracted directly from horse.

Obs. XXVII. — Bérard (*Archives de médecine* de 1841).

Un étudiant en médecine, du nom de Rocher, soigne avec beaucoup de dévouement un malade atteint de farcin, qui meurt d'une poussée aiguë, il fait l'autopsie, puis sans blessure apparente il prend la morve et en meurt.

Obs. XXVIII. — Kernig. *Ein Fall von chronischen Rotz beim Menschen Zeitschrift für klinische Medicin*, t. XII, 1887. Observation résumée. (L'original en est très soigné et très détaillé.)

Un prosecteur d'un hôpital de Saint-Pétersbourg, le Dr Albrecht mourut pour s'être infecté pendant l'autopsie d'un homme mort de la morve. Il n'y eut pas de blessure, mais la pénétration du virus se fit par une ancienne piqure anatomique.

On hésita longtemps entre le typhus exanthématique, la malaria, la pyohémie par intoxication cadavérique, l'endocardite et la morve.

L'épreuve bactériologique fut faite par Löffler, qui trouva le bacille et fit l'inoculation du cochon d'Inde.

La maladie dura du 23 février 1883 au 24 octobre 1884.

Voici la nomenclature des accidents variés qui se succédèrent dans le cours de la maladie.

Nombreux accès de fièvre, roséole, hypertrophie de la rate, bronchite et pleurésie sèches, abcès sous-cutanés de la paroi antérieure de l'abdomen, abcès intra-musculaires au mollet gauche, à la cuisse gauche, au muscle fessier, à la cuisse droite, au côté gauche, au coude droit, à la première phalange du médius gauche, à l'épaule gauche, aux deux malléoles, et enfin albuminurie.

On n'a pas la certitude, on n'a que la probabilité d'une inoculation de l'homme à l'homme dans ce cas, mais cette probabilité est très grande puisqu'on peut établir que le Dr Albrecht avait une plaie au doigt au moment de sa dernière autopsie de morveux, et qu'il fut atteint des premières manifestations de la maladie quatre jours après.

Voici la notice que le Dr Albrecht avait écrite lui-même pour aider au diagnostic de son affection.

En février 1869 typhus exanthématique grave avec escharre, sans complications sérieuses, mais suivie d'une convalescence longue.

En septembre 1870, accident primaire; après un ou deux mois, accidents secondaires, roséole, angine, eczéma de la tête, rhagades de la langue. Après deux ou trois récidives, guérison en 1872.

En février et mars 1875, uréthrite, prostatite légère, cystite. Dans les années suivantes, fréquents accès de fièvre montant à 40° pendant deux jours, suivies de transpiration et de retour à la santé.

Depuis plusieurs années, à l'index de la main gauche, *piqûre anatomique verruqueuse*.

Très souvent, pendant ses dix années de prosectorat, il eut soit aux doigts, soit même à l'avant-bras, des furoncles ou de la lymphangite.

Tous les jours il était occupé de 10 heures jusqu'à 11 heures et demie à l'hôpital dans les salles de malades, puis jusqu'à deux, trois et même souvent quatre heures à l'anatomie. Après cela la clientèle et dans la soirée les recherches microscopiques.

Sur un millier d'autopsies par an, toutes les maladies possibles se rencontraient, parmi lesquelles beaucoup de septicémies et pyohémies, de maladies infectieuses, pustule maligne et morve.

En février 1883 *survint le dernier cas de morve...*

Kernig ajoute : Lorsqu'après la mort du malade je parcourus les livres des protocoles, je constatai qu'Albrecht avait fait sa dernière autopsie de morve le 19 février 1883, c'est-à-dire quatre jours avant son premier accès de fièvre. Il a même écrit un protocole concernant ce cas.

Obs. XXIX. — Cooper. *Un cas de morve humaine suivi de guérison. Journal of am. med. Associat.*, 1887 (déjà cité). — Une dame Lorenson soigne son mari de la morve et celui-ci meurt en trois semaines. Elle est prise d'accidents morveux aigus qui prennent bientôt une marche chronique tout en restant grave.

Le premier symptôme du mal fut un écoulement vaginal purulent, ce qui fait supposer à l'auteur que ce pourrait être le vagin qui aurait été le siège de l'inoculation.

Obs. XXX. — Gralewski. *La morve chez l'homme et son traitement par les frictions mercurielles*, Vratch, 1893 (déjà cité).

Gralewski est appelé auprès d'un malade de 40 ans, chez lequel il constate une morve méconnue qui se termine par la mort dès le lendemain.

Cinq jours après, l'auteur constate la morve chez une paysanne de 35 ans qui lavait les linges sales du précédent malade peu de temps avant sa mort. Elle avait une crevasse sur la face dorsale de la main droite, entre le pouce et l'index.

Trois jours après le blanchissage, apparut une pustule rouge au niveau de cette crevasse qui augmenta graduellement.

Obs. XXXI. — Gralewski. 3° Dans la même maison où était mort son premier malade, Gralewski découvre un nouveau cas de morve, c'est sur un vieillard, parent du défunt, qui l'avait soigné pendant sa maladie; quatre jours avant la mort du premier malade, on vit apparaître chez le vieillard de petites pustules d'abord aux bras et au cou, puis au dos et aux jambes. C'est-à-dire, remarque l'auteur, aux endroits où ce vieillard se grattait habituellement avec ses mains encore souillées de pus morveux.

Obs. XXXIII. — Grosztern. Le dernier cas de transmission de la morve de l'homme à l'homme que je connaisse est celui du Dr Jawdynski. Il m'a été communiqué par mon excellent confrère le Dr Georges Grosztern, de Varsovie, qui a suivi toutes les phases de la maladie.

Le Dr Jawdynski, chirurgien, a contracté la morve en donnant ses soins à un confrère, le Dr Làskowski, qui mourut de morve chronique dans l'espace de sept mois.

Il s'inocula accidentellement par une piqûre. (Le lieu d'inoculation manque.)

Trois jours après, il fut pris d'une maladie infectieuse rappelant le début de la grippe. Il eut des frissons, des courbatures et de la fièvre.

Immédiatement après les frissons, des douleurs vagues, mais vives, apparurent dans divers muscles. Elles ne restaient pas toujours localisées au même point, mais passaient d'une région à une autre.

Le malade a transpiré abondamment et presque constamment depuis le début de sa maladie.

Cependant l'état général était satisfaisant. La rate n'a pas augmenté, les mouvements sont libres.

Huit à dix jours après apparaissent de petits abcès dans quelques masses musculaires ; quelques-uns parurent se résoudre.

Plus tard, à la fin de la 2e semaine, survint un épanchement suppuré d'une articulation.

Puis arrivèrent les signes de l'envahissement de la cavité naso-pharyngienne et principalement de la partie postérieure des fosses nasales.

Enfin, fait très caractéristique, se montrèrent en différents points du corps, au cou, au front, aux bras, des papules bien isolées, d'une couleur rouge sale, qui se transformèrent en pustules.

En même temps, on vit évoluer le tableau d'une infection aiguë et très grave (ictère), perte de connaissance, affaiblissement du cœur.

La mort est arrivée au bout d'un mois environ.

III

SUR LA
PLEURÉSIE ET LA PNEUMONIE TRAUMATIQUES
ET SUR LA
PNEUMONIE AIGUE FIBRINEUSE DE L'HOMME

PAR

MM. **CORNIL** et René **MARIE**

Planche IV

Dans plusieurs de ses cours, faits en janvier et février 1897 à la Faculté de médecine, et dans de précédentes communications[1], l'un de nous a déjà fait connaître les principales altérations des pneumonies expérimentales; nous reprenons aujourd'hui ce sujet afin de préciser quelques détails, montrer l'évolution des lésions, et relever certains points communs à ces pneumonies expérimentales et à la pneumonie fibrineuse humaine.

Le chien a été pris comme animal d'expérimentation. Pour créer des lésions pleuro-pulmonaires, nous avons eu le plus souvent recours à la ligature du poumon à la paroi costale. Pour cela, on prend une longue aiguille courbe à l'aide de laquelle on embroche le poumon sur une large étendue, en ayant soin de faire ressortir la pointe de l'aiguille dans le même espace intercostal qui lui a servi d'entrée. Un fil de soie conduit par l'aiguille sert à faire la ligature. Les

1. Académie de médecine, 3 nov. 1896. *Société anatomique*. Décembre 1896. — Sur la pneumonie interstitielle expérimentale, par M. V. Cornil.
Archives de médecine expérimentale. Janvier 1897. — Des modifications que subissent les cellules endothéliales dans les inflammations et en parti culier dans les adhérences des membranes séreuses et dans la pneumonie, par M. V. Cornil.

encore de vaisseaux capillaires. Ceux-ci font leur apparition à partir du 5e jour. Ce ne sont tout d'abord que de petites fentes vides, limitées par deux séries de grandes cellules marchant parallèlement, et représentant dès lors l'endothélium vasculaire. Ces néo-capillaires se forment en très grand nombre du 5e au 10e jour; ils affectent une direction générale, perpendiculaire au plan des plèvres, et semblent descendre en plus grand nombre de la plèvre pariétale vers la plèvre viscérale. Il y a cependant de nombreuses anastomoses transversales. A partir du 5e ou du 6e jour et les jours suivants, les vaisseaux préexistants des feuillets fibreux de la plèvre s'abouchent dans les néo-capillaires de la fausse membrane ou présentent eux-mêmes des anses vasculaires nouvelles terminées par de grandes cellules endothéliales à la recherche des capillaires en voie de formation dans la cicatrice néo-membraneuse.

C'est surtout du huitième au douzième jour que l'on assiste à la formation, au voisinage des plèvres, des premières fibres de tissu conjonctif. Ces fibres sont caractérisées après la coloration de la thionine par une teinte tirant sur le rouge et se différenciant par conséquent très bien des fibrilles de la fibrine qui sont colorées en vert ou en bleu verdâtre. Ces fibrilles de tissu conjonctif sont accolées aux cellules. Elles se distinguent très bien du protoplasma cellulaire et de ses prolongements. Elles entourent les cellules, mais ne se confondent nullement avec elles ni avec leurs prolongements.

La formation du tissu conjonctif s'effectue rapidement. Au vingtième jour, l'adhérence est solide, complètement fibreuse et partout vascularisée. Le tissu conjonctif a pris la place de la fibrine; les vaisseaux ne sont plus de simples capillaires, il y en a qui ont une paroi propre assez résistante. Il est cependant un point à faire remarquer, c'est la présence, au sein de cette adhérence fibreuse du huitième au vingtième jour, de grumeaux irréguliers ou de lames et fibrilles, très nettement colorés en vert ou en bleu verdâtre [1] par la thionine.

1. La fibrine est en effet teintée en vert clair, en vert plus foncé ou en bleu verdâtre suivant l'intensité de la coloration et suivant le plus ou moins de décoloration obtenue par les réactifs employés pour déshydrater la pré-

Dans les réunions cicatricielles de huit à dix jours on trouvera encore des masses granuleuses de fibrine ou des lames ou fibrilles de même nature, séparées par du tissu conjonctif avec ses grandes cellules anastomosées et ses vaisseaux capillaires de nouvelle formation.

Dans une autopsie de chien, au vingtième jour après l'opération, et où il n'y avait pas d'adhérence fibreuse entre les plèvres pariétale et viscérale, nous avons constaté une pleurésie avec épaississement considérable des plèvres soit pariétale soit viscérale. Cet épaississement avait été primitivement formé de couches de fibrine ainsi que le montrent les examens faits sur d'autres chiens à des périodes plus rapprochées de l'opération (voyez pl. II, fig. 3, n° de janvier de ce journal). Mais au vingtième jour, l'organisation en tissu conjonctif n'avait pas atteint, en certains points, les couches superficielles de la fausse membrane. Ces couches étaient formées de lames de fibrine parallèles, très régulières, séparées les unes des autres par du tissu cellulaire et même par quelques vaisseaux capillaires. La surface de ces couches était tapissée de cellules plates.

Ce fait est à rapprocher de la constatation fréquente chez l'homme de gros amas de fibrine enkystée dans des fausses membranes cellulo-fibreuses, au cours d'autopsies d'individus atteints de pleurésie ancienne : on voit souvent, en particulier dans la pleurésie chronique des tuberculeux, des couches de fibrine enkystée ou superficielle limitant des poches pleurales pleines de pus ou de sérosité. Cette fibrine présente souvent entre ses couches des cellules de tissu conjonctif et des vaisseaux de nouvelle formation.

Nous rappellerons aussi ce fait que dans la pneumonie aiguë fibrineuse de l'homme, lorsqu'il y avait antérieurement une pleurésie ancienne avec des adhérences fibreuses,

paration. Si, par exemple, on colore très fortement en laissant pendant huit à dix heures les coupes dans le bain de solution colorante, on pourra laver à l'eau, à l'alcool pur, passer à l'essence de girofle, puis au xylol et monter dans le baume en obtenant le maximum de coloration. La fibrine sera alors bleu verdâtre. Si on laisse agir la thionine seulement quelques minutes, et qu'on déshydrate rapidement, la fibrine sera verte ou faiblement teintée en vert-clair.

il se produit, au milieu du tissu conjonctif de cette pleurésie, des exsudations de fibrine avec des globules blancs en plus ou moins grande quantité.

Souvent on voit à l'œil nu dans ces plèvres enflammées et dans le tissu conjonctif de nouvelle formation qui les épaissit, des ecchymoses, des suffusions sanguines plus ou moins étendues. A l'examen histologique des parties atteintes, on voit une quantité de globules rouges interposés aux éléments du tissu conjonctif nouveau. Parfois, par exemple, les vaisseaux et cellules de nouvelle formation sont entourés de toute part de globules sanguins, sans que la paroi vasculaire paraisse altérée. Les capillaires étant uniquement formés d'une couche de cellules endothéliales, il est facile de comprendre avec quelle facilité ils laissent passer les globules rouges qui y circulent.

D'une façon générale, il ressort de cette étude de la pleurésie expérimentale que s'il y a contact des deux plèvres et adhérence celluleuse, l'organisation du tissu conjonctif et des vaisseaux partent des lames fibreuses de ces membranes; s'il n'y a pas adhérence, c'est la partie superficielle de l'exsudat fibrineux qui est la plus lente à s'organiser et qui conserve le plus longtemps des vestiges de la fibrine qui la constituait au début.

B. — Lorsque la plèvre enflammée se trouve en contact avec un liquide séreux ou puriforme, plus ou moins abondant, qui empêche toute adhérence immédiate, il se fait peu ou pas de coagulation de fibrine à sa surface. Dès le premier jour, des modifications de l'endothélium se montrent comme dans le cas d'adhérence fibrineuse, mais les cellules endothéliales relevées, au lieu de chercher à s'anastomoser avec d'autres, au lieu de pousser des prolongements, restent attachées par un pédicule très net à la plèvre et se renflent dans leur corps et leur extrémité libre. Au quatrième jour elles sont devenues pour la plupart vésiculeuses, très grosses, remplies d'un liquide qui les distend. Une mince enveloppe de protoplasme entoure cette vésicule à contenu liquide. Dans le protoplasme existent un ou deux

noyaux ovoïdes bien nets et ces cellules ont la forme de cellules adipeuses dans lesquelles la graisse serait remplacée par de la sérosité. Sur les coupes très minces de la plèvre, on peut voir des séries de ces cellules vésiculeuses pédiculisées formant une bordure régulière et tenant lieu d'endothélium. Au lieu d'une couche, on peut en trouver des amoncellements par places; leur pédicule s'insère soit sur la membrane pleurale, soit sur une cellule vésiculeuse voisine. Leur ensemble ressemble alors à ce qu'on voit dans la couche de sérotine à la surface des moles hydatiformes du placenta.

Souvent il existe dans l'intérieur de leur vésicule centrale un ou plusieurs leucocytes; souvent on trouve une de ces grandes cellules contenant de 2 à 10 noyaux dans son protoplasma périphérique et, dans sa cavité vésiculeuse centrale, des leucocytes en voie de destruction, de telle sorte qu'elles peuvent devenir de grands macrophages.

Aux huitième et neuvième jours après le traumatisme ,la surface de la plèvre offre encore les mêmes éléments; on peut les voir à sa surface comme des végétations papillaires ou de plis pleuraux, de telle sorte qu'il semble y avoir des papilles saillantes tapissées de ces grandes cellules vésiculeuses. Dans une pleurésie sans adhérence du douzième jour, nous en avons observé quelques-unes par places avec les caractères précédents, à la surface de la plèvre épaissie et transformée déjà en tissu fibreux. Dans d'autres points de la surface pleurale enflammée, elles étaient remplacées par de grosses cellules à noyaux multiples mais non vésiculeuses. Dans d'autres parties de cette même plèvre; il y avait des cellules vésiculeuses typiques, en petit nombre il est vrai, dans la partie profonde de l'exsudat pleural transformé en tissu fibreux.

Dans la pleurésie du vingtième jour sans adhérences nous n'en avons pas rencontré.

Dans les pleurésies traumatiques simples avec exsudat liquide sans adhérences, la formation vésiculeuse des cellules endothéliales se montre donc seulement dans les premiers jours, avec son maximum du quatrième au huitième jour pour disparaître ensuite progressivement.

Dans les pleurésies adhésives, ce même phénomène de vésiculation des cellules se montre au bord des adhérences, là où l'adhésion fibreuse s'arrête, sur la plèvre enflammée et non adhérente au pourtour de la réunion cicatricielle, ou dans la cicatrice même, lorsque celle-ci est formée de faisceaux fibreux séparés les uns des autres par des interstices. Dans ces différents points on trouve des cellules vésiculeuses et des cellules géantes contenant, dans des vésicules, des leucocytes qui sont en voie de destruction.

Lésions pulmonaires. — Les modifications que subit le poumon, dans les pneumonies traumatiques expérimentales, sont de deux sortes. Les unes sont purement traumatiques, occasionnées par l'aiguille de la seringue à injection, ou par la constriction et les déchirures occasionnées par le fil à ligature, les autres sont inflammatoires.

Parmi les premières nous avons surtout à signaler les déchirures du poumon, le long du trajet de l'aiguille, le foyer hémorrhagique qui en résulte et les modifications de forme que subissent les alvéoles pulmonaires, sous l'influence de la traction du fil à ligature ou du fait des adhérences pleurales dans les cas de simple ponction.

L'aiguille-trocart, en pénétrant dans le poumon, déchire quelques cloisons alvéolaires, perfore de nombreux capillaires et détermine ainsi un foyer hémorrhagique plus ou moins considérable. Ce petit hématome intra-pulmonaire, subit les transformations des hématomes de tout autre organe, c'est-à-dire qu'il tend à s'organiser. Le réseau fibrineux du caillot sert de soutien à la végétation de grandes cellules d'origine conjonctive ou endothéliale qui y pénètrent. Des anastomoses s'établissent entre toutes ces cellules, des néo-capillaires se forment et bientôt apparaît un tissu conjonctif de nouvelle formation. Ces phénomènes sont absolument comparables à ceux qui se passent dans l'organisation des caillots intra-vasculaires. Au bout de quatre à six jours, dans le cas où le foyer hémorrhagique est peu important, tout le trajet de l'aiguille est transformé en un tissu de cicatrice. Les phénomènes sont identiques, autour du passage du fil à

ligature dans le poumon. Celui-ci est entouré d'un anneau cicatriciel fibrino-cellulaire plus ou moins étendu. Fréquemment les différentes fibrilles qui constituent le fil sont dissociées les unes des autres par de petites cellules rondes. Dans quelques cas même, ces fibrilles jouent vis-à-vis des grandes cellules d'organisation le rôle de la fibrine, c'est-à-dire qu'elles leur servent de soutien.

Les modifications de forme que subissent les alvéoles sont très intéressantes à étudier. Dans le cas de ligature du poumon, tout le parenchyme pulmonaire, compris dans l'anse de la ligature, se trouve comprimé. La cavité des alvéoles de cette région n'existe pour ainsi dire plus, elle est réduite à l'état virtuel; la circulation aérienne ne s'y fait pas. La traction du fil à ligature attire, près de la plèvre, des portions de parenchyme pulmonaire, qui primitivement en étaient éloignées. D'autre part, à chaque mouvement inspiratoire, cette traction se trouve encore exagérée, par la tendance au vide pleural, et l'obligation où le poumon se trouve de rester en contact avec la paroi costale. Il en résulte une modification considérable de la forme des alvéoles qui sont en rapport avec le fil. Au lieu d'être ovalaires ou polyédriques, les alvéoles deviennent allongés, tous parallèles entre eux et perpendiculaires au plan des plèvres. La cavité alvéolaire est souvent réduite à une simple fente. Cet aspect se trouve encore exagéré par l'hypertrophie des cloisons alvéolaires, occasionnée par les phénomènes inflammatoires qui en sont le siège.

A la suite d'une résection partielle du poumon, les modifications de forme des alvéoles sont de même nature. Le moignon pulmonaire est froncé comme une bourse, de plus il est adhérent à la plèvre pariétale. Les alvéoles sont tassés les uns contre les autres, allongés dans le sens longitudinal, perpendiculairement à la paroi costale et maintenus dans cette position par l'adhérence pleurale.

Les lésions inflammatoires, provoquées par la ligature, la résection partielle des poumons, l'injection intra-pulmonaire de liquide pneumonique, sont de beaucoup les plus intéressantes. Elles sont localisées dans une région plus ou

moins étendue, rayonnant autour du trou du fil, ou de la cicatrice du trocart, ou du moignon pulmonaire. Elles acquièrent leur maximum au niveau de ces régions, près de la plèvre, et au voisinage des grandes cloisons conjonctives interlobulaires et périvasculaires. Elles vont ensuite en diminuant d'intensité, et disparaissent peu à peu, pour faire place au parenchyme sain. Dans un cas seulement nous avons eu un bloc d'hépatisation lobaire, tout à fait comparable extérieurement à la pneumonie humaine. Il s'agissait d'un chien, auquel nous avions injecté du liquide pneumonique et que nous avions sacrifié deux jours après cette opération. Tout le lobe était uniformément hépatisé, et plongeait dans l'eau. L'examen microscopique que nous en avons fait, nous a montré que l'exsudat alvéolaire était formé de globules rouges, de globules blancs du sang, et de cellules endothéliales desquamées devenues sphériques ; il n'y avait pas trace de fibrine. Les cellules sphériques provenant de l'endothélium, munies de gros noyaux souvent ovoïdes, contenaient fréquemment un ou plusieurs globules rouges ou des fragments de leur substance. Ce fait étant totalement différent des autres, nous ne faisons que le mentionner, et nous n'en tiendrons pas compte dans les descriptions qui vont suivre.

Fig. 1. — Coupe de la plèvre pariétale et du poumon qui lui adhère à la suite de la résection d'une partie du poumon. (Grossissement de 20 diamètres.)

a, *a* bourgeons fibreux saillants dans les alvéoles. Ces alvéoles *b*, *b* sont allongés en forme de fentes très étroites et séparés par des parois épaissies.

Les phénomènes inflammatoires que nous avons constatés

sont de deux ordres : les uns ont pour siège les cloisons alvéolaires, c'est de la pneumonie interstitielle; les autres sont représentés par un exsudat intra-alvéolaire, c'est de la pneumonie intra-alvéolaire. Ces deux sortes de lésions se présentent toujours ensemble. En certains points c'est la pneumonie interstitielle qui l'emporte, en d'autres c'est la pneumonie alvéolaire mais jamais elles ne vont l'une sans l'autre. Pour la commodité de la description, nous allons les étudier successivement.

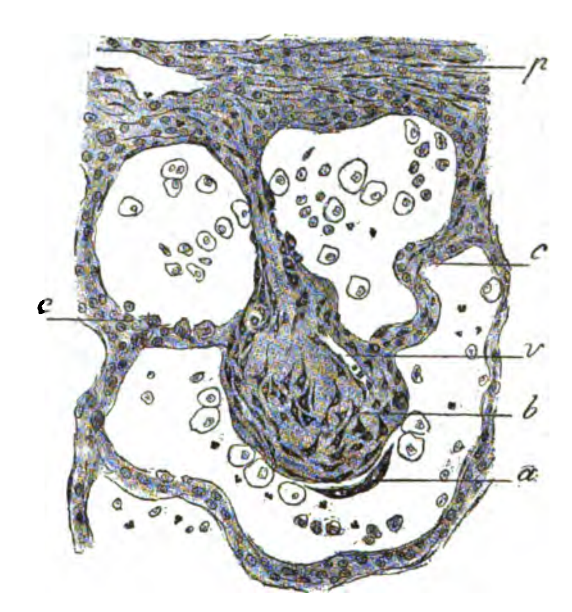


Fig. 2. — Coupe de poumon au-dessous de la plèvre viscérale épaissie *p*. (Grossissement de 150 diamètres.)

cc parois alvéolaires qui se continuent avec un bourgeon fibreux *b* formé de fibres et de tissu conjonctif. *v*, vaisseau sanguin de ce bourgeon ; *a*, cellules endothéliales aplaties à sa surface. L'alvéole où ce bourgeon fait saillie est en forme de demi-lune et contient, ainsi que les alvéoles voisins, des cellules libres et des globules blancs.

La pneumonie interstitielle est surtout caractérisée par l'hypertrophie souvent considérable des cloisons alvéolaires. Au voisinage de plèvre épaissie et adhérente à la paroi costale, là ou les alvéoles sont réduits à l'état de fentes, il n'est pas rare de voir les cloisons présenter un diamètre cinq à six fois plus considérable qu'à l'état normal. Cette hypertrophie des cloisons est due à la prolifération des cellules du tissu conjonctif, et à l'infiltration de ce tissu par de nombreux éléments cellulaires : cellules lymphatiques, cellules chargées de pigment d'origine sanguine, et même, en certains points, cellules granuleuses d'Ehrlich, lorsque l'in-

flammation remonte à une huitaine de jours. Il y a de plus une congestion extrême des parois et une néoformation de tissu conjonctif. Les vaisseaux, en certains points, sont tellement distendus, qu'ils viennent faire saillie du côté de la cavité alvéolaire. La travée, au lieu d'être lisse et régulière, prend un aspect variqueux, moniliforme. Le tissu conjonctif prend aussi souvent part à la formation de ces saillies et les exagère beaucoup. On a alors un plus ou moins grand nombre de petits boutons ou bourgeons fibro-vasculaires, pédiculés, qui proéminent et rétrécissent d'autant ce qui reste de la cavité alvéolaire (voyez *a*, *a*, fig. 1, et *b*, fig. 2). Ils sont toujours recouverts du côté de l'alvéole par l'endothélium pulmonaire gonflé et proliféré. Les phénomènes d'hypertrophie et de congestion des parois alvéolaires sont très nets vers le quatrième et le cinquième jour. C'est vers le dixième que commencent à apparaître les bourgeons. C'est là une première variété de bourgeons intra-alvéolaires; nous en trouverons une autre bientôt en étudiant la façon dont se comporte l'exsudat fibrineux contenu dans les alvéoles.

L'exsudat intra-alvéolaire, dans les régions atteintes de pneumonie, est formé : 1° de globules rouges; 2° de cellules lymphatiques; 3° de cellules endothéliales pulmonaires; 4° de fibrine.

Les globules rouges sont plus ou moins nombreux, selon que l'on examine les alvéoles plus ou moins rapprochés des endroits traumatisés par le fil ou l'aiguille de la seringue. Ils ne persistent pas longtemps à l'état de globules; ils se détruisent et ne laissent bientôt, comme vestige, que des granulations pigmentaires. Leur importance est minime dans l'exsudat.

Les globules blancs ne sont pas très nombreux, ils sont représentés par de petits lymphocytes, et par des leucocytes mono ou polynucléés. On en rencontre souvent un grand nombre, chargés de granulations pigmentaires. Les modifications des cellules endothéliales, sont beaucoup plus importantes. Dès les premiers jours de l'inflammation, (deuxième et troisième jour), on les voit se gonfler, perdre

leur forme aplatie, devenir vésiculeuses. Le noyau lui-même s'hypertrophie et se divise. Au quatrième jour, un certain nombre d'entre elles sont desquamées et libres dans la cavité alvéolaire. Cesont souvent de gros éléments polyédriques avec un ou plusieurs prolongements effilés, et présentant dans leur intérieur deux, trois ou quatre noyaux. Ce sont de véritables cellules géantes. D'autres cellules sont restées en contact avec la paroi; elles sont également volumineuses, mais allongées, avec des prolongements multiples, parfois superposées les unes au-dessus des autres, en stratifications concentriques, autour d'un exsudat fibrineux central, ainsi que cela est représenté dans la planche IV, figure 2. On constate souvent deux ou trois noyaux pour une même cellule. Toute la cavité alvéolaire peut en être remplie. En d'autres endroits où les cellules sont moins nombreuses, on en voit quelques-unes se relever, attenir à la paroi par un point, et envoyer un long prolongement vers un autre point de la paroi ou vers un bourgeon fibrineux intra-alvéolaire (voyez fig. 2, *t*).

La fibrine n'est pas en égale abondance dans tous les alvéoles. Il en est où l'on en trouve à peine et d'autres où elle forme de gros amas. Elle peut se présenter sous forme de filaments irrégulièrement répandus entre les différents éléments cellulaires, d'autres fois elle constitue de gros blocs bien circonscrits, en voie d'organisation et recouverts de cellules endothéliales. Ce sont alors de véritables bourgeons fibrineux, tout à fait comparables aux bourgeons fibro-vasculaires que nous avons vus provenir des cloisons alvéolaires.

Quatre ou cinq jours après la ligature, ces bourgeons se montrent formés par un amas de fibrine amorphe ou fibrillaire, ou légèrement granuleuse, parcouru par quelques grandes cellules à prolongements rameux. On n'y rencontre pas encore de néo-capillaires. La périphérie de ce bloc est recouverte d'une ou de plusieurs couches de cellules endothéliales, provenant de l'endothélium pulmonaire. Ce sont des cellules, renflées à leur centre et allongées à leurs extrémités avec des prolongements anastomotiques; elles se recouvrent parfois les unes les autres par leur bord et s'in-

triquent comme les écailles d'un bulbe d'oignon. Le bourgeon fibrineux présente alors une certaine ressemblance avec les globes épidermiques des cancers d'origine ectodermique.

C'est ainsi que dans la figure 2 de la planche IV dessinée à un fort grossissement, on voit des cellules *a*, *b*, *c*, *o*, *n*, entourer en couches multiples l'amas de fibrine *f*, et le rattacher à la paroi alvéolaire.

Ces bourgeons ne remplissent pas toujours tout l'alvéole. Il existe entre eux et la paroi un espace libre, qui est le vestige de la cavité alvéolaire. Cet espace a la forme d'un croissant ou d'une couronne, selon le point où a passé la coupe. En effet, les bourgeons fibrineux ne sont pas des corps étrangers intra-alvéolaires ; ils ne sont pas indépendants de la cloison, mais ils s'y rattachent toujours en un point, c'est-à-dire qu'ils sont pédiculés. Ce pédicule est représenté par une ou deux grosses cellules endothéliales allongées, qui forment comme un trait d'union entre les cellules endothéliales de la paroi alvéolaire et celles du bourgeon.

La figure 1 de la planche IV représente trois alvéoles contigus avec leur contenu fibrino-cellulaire. La paroi alvéolaire *p* est tapissée de grandes cellules *c*; une de ces cellules endothéliales *b* est adhérente à la paroi alvéolaire *p* et en même temps elle embrasse par sa face excavée et ses prolongements protoplasmiques le coagulum fibrineux *f*. Ces cellules sont très grosses, avec des noyaux volumineux renfermant un gros nucléole. La fibrine contient du pigment brun ou noirâtre *b*.

Ces bourgeons fibrineux n'affectent pas toujours la forme simple que nous venons de décrire; ils sont souvent multilobés, c'est-à-dire que d'un pédicule commun partent deux, trois ou quatre bourgeons, qui s'insinuent chacun dans un alvéole.

Pour passer d'un alvéole à l'autre, on voit le bloc fibrineux, tout en conservant sa couverture endothéliale, se rétrécir, s'étrangler, traverser l'orifice de passage et s'épanouir ensuite dans l'alvéole voisin.

Tel est l'aspect que l'on constate le 5e jour. Les jours

suivants, les 8e, 9e, 10e, 11e, 12e et 13e jours, la forme du bourgeon se modifie peu, mais la structure change complètement. Quelques-unes des grandes cellules, qui sillonnent le centre du bloc, se placent parallèlement, s'accolent par leurs bords et délimitent ainsi entre elles une petite cavité circulaire ou allongée. C'est un néo-capillaire qui vient de se former. Il n'y circule pas encore de sang. Ce vaisseau de nouvelle formation s'allonge, parcourt l'axe du pédicule et vient se mettre en rapport avec les capillaires de la paroi alvéolaire; il s'anastomose avec eux et le sang peut dès lors circuler librement dans le bourgeon.

Nous avons examiné des poumons de chiens dont le traumatisme remontait à des époques successives du 5e au 13e jour, et qui nous donnaient des aspects comparables de tout point. Sur les coupes, le bourgeon intra-alvéolaire paraît tantôt adhérent à la paroi, tantôt tout à fait isolé suivant que la section passe ou ne passe pas par le point d'attache du bourgeon à la paroi. On voit souvent un bourgeon à cheval sur deux alvéoles, passant de l'un à l'autre par-dessus une cloison ou se moulant dans plusieurs alvéoles appartenant à la division d'une même bronchiole. Beaucoup de ces bourgeons présentent à leur centre une ou plusieurs coupes de capillaires tantôt circulaires, tantôt allongées. Ces vaisseaux sont toujours tapissés de cellules endothéliales et quelquefois ils sont dilatés et bourgeonnants. La plupart de ces capillaires contiennent des globules rouges. Ils communiquent alors avec les vaisseaux préexistants de la paroi alvéolaire.

Parallèlement à la formation du néo-capillaire central, nous voyons la fibrine diminuer de volume et disparaître. La fibrine paraît être l'élément dont se nourrissent les cellules. Un tissu conjonctif jeune, coloré en violet rougeâtre par la thionine en prend la place. De sorte que l'on peut suivre le passage du bourgeon fibrineux en un véritable bourgeon fibreux cicatriciel. Les cellules endothéliales qui le recouvrent ne subissent pas de modifications notables.

Au vingtième jour, presque tous les bourgeons sont franchement fibreux. Cependant quelques-uns sont encore représentés par de gros blocs de fibrine.

Doit-on considérer ces derniers comme de formation plus récente, ou bien comme une persistance de la fibrine, comme nous en avons déjà vu un exemple dans les adhérences fibreuses des plèvres ? La question, d'importance secondaire, n'est pas absolument résolue.

Les cellules endothéliales superficielles du bourgeon, et celles de la paroi alvéolaire présentent souvent entre elles, en dehors du pédicule, des anastomoses, formées par des amas cellulaires jetés comme un pont entre le bourgeon et la paroi. C'est un fait qui nous permet de supposer qu'à une époque plus éloignée il peut y avoir symphyse complète entre le bourgeon et la paroi, et disparition de la cavité alvéolaire.

Nous avons, pour la commodité de la description analytique de ces faits, considéré successivement ce qui se passe dans la cloison alvéolaire et dans l'intérieur même de l'alvéole. Mais il s'agit, en réalité, des mêmes phénomènes inflammatoires évoluant simultanément, dans ces pneumonies traumatiques, dans le tissu cellulo-vasculaire des cloisons et aux dépens de l'endothélium intra-alvéolaire. On ne peut pas isoler ici la pneumonie interstitielle de l'inflammation intra-alvéolaire. C'est un seul et même processus.

En ce qui concerne la répartition des lésions, elles sont toujours disposées de la même façon :

a) Si l'on a affaire à une adhérence complète, fibreuse, de la plèvre viscérale à la pariétale, la pneumonie est limitée à la surface du poumon qui touche à la partie enflammée de la plèvre viscérale. C'est dans cette zone superficielle que l'on trouve les bourgeons de la paroi des alvéoles et les exsudats fibrineux intra-alvéolaires. Dans la partie adjacente du poumon, il existe une congestion intense avec remplissage des alvéoles par des cellules lymphatiques, des globules rouges et des cellules endothéliales tuméfiées ou desquamées. Les cloisons fibreuses interlobulaires de cette région sont enflammées comme la plèvre, très épaissies, avec de nombreuses cellules de tissu conjonctif hypertrophiées ou néoformées. Le tissu conjonctif qui entoure les bronches et les artères ou veines est également enflammé. Autour de

ces cloisons fibreuses, les alvéoles pulmonaires présentent les mêmes lésions qu'au-dessous de la plèvre.

b) Autour des fils qui passent à travers le poumon, il se fait une inflammation d'une grande intensité qui se termine par la formation d'une cicatrice fibreuse périphérique au trajet du fil. Autour de cette zone purement fibreuse, les alvéoles pulmonaires présentent un épaississement de leurs cloisons, de la pneumonie fibrineuse, et, à un moment donné, une organisation de bourgeons fibrineux intra-alvéolaires. A la périphérie de cette zone de pneumonie, on trouve une zone de congestion pulmonaire.

Tels sont les principaux faits que nous avons constatés dans les pneumonies traumatiques expérimentales; il est assez intéressant de les rapprocher des lésions de la pneumonie fibrineuse humaine. Nous avons étudié, ces derniers temps, une série de pneumonies provenant d'individus morts du huitième au onzième jour de leur maladie. Les lésions interstitielles, dans la pneumonie fibrineuse humaine, sont peu prononcées. Cependant, au niveau des grandes cloisons interlobulaires, dans la plèvre, au-dessous de l'exsudat fibrineux, qui est constant dans ce cas, et au niveau des parois alvéolaires sous-pleurales, on trouve une congestion et une hypertrophie avec multiplication des cellules du tissu conjonctif, avec infiltration de cellules lymphatiques et présence de cellules chargées de grains de pigment. Ce sont là des lésions de pneumonie interstitielle, analogues à celles que nous avons trouvées expérimentalement.

De plus, un grand nombre d'alvéoles pulmonaires, qui avoisinent ce tissu conjonctif enflammé, présentent un exsudat ayant de la tendance à s'organiser. On voit les cellules endothéliales de la paroi se relever, s'accoler aux filaments de fibrine, végéter dans l'intérieur du bloc fibrineux intra-alvéolaire et à sa surface, s'anastomoser entre elles et former un réseau d'organisation. Dans certains alvéoles même, la fibrine n'occupe pas toute la cavité et en même temps que certaines cellules sillonnent l'intérieur du bloc, on en voit d'autres coiffer la surface, former une couche

presque continue, en s'anastomosant par leurs prolongements. Il existe un espace libre entre la paroi alvéolaire et ce revêtement de cellules endothéliales qui recouvrent le bloc de fibrine. Nous avons donc ici un véritable bourgeon fibrineux, comme ceux que nous venons de décrire dans les pneumonies traumatiques. La ressemblance est parfaite, car nous retrouvons ici, comme précédemment, des néo-capillaires dans le bourgeon, et un pédicule qui le rattache à la paroi. Il est même un fait qui se voit peut-être mieux dans la pneumonie fibrineuse humaine que dans les pneumonies expérimentales, c'est le passage du bourgeon fibrineux d'un alvéole dans l'autre (pl. IV, figure 4).

Les deux figures 4 et 5 de la planche IV, qui se rapportent à la pneumonie fibrineuse aiguë de l'homme, montrent, de la façon la plus nette, l'organisation des vaisseaux dans l'exsudat fibrineux intra-alvéolaire. Dans la figure 4, on voit en *v* la section transversale d'un vaisseau rapproché de la paroi alvéolaire *p* et siégeant très évidemment dans l'exsudat fibrineux parcouru et recouvert par de nombreuses cellules endothéliales.

La figure 5 représente à un fort grossissement une partie de l'exsudat fibrineux organisé contenu dans un alvéole. Un vaisseau *v*, attenant à la paroi alvéolaire *p* émet dans la fibrine une branche *v'* qui envoie elle-même une expansion capillaire *v''*. Ces néo-capillaires ne possèdent comme paroi qu'une seule couche de cellules plates. Le coagulum fibrineux organisé contient toujours du pigment *l*.

Dans certains exsudats intra-alvéolaires, le pigment est très abondant. On a alors un bloc de fibrine avec des cellules étoilées en son milieu, des cellules plates anastomosées entre elles à la surface et un vaisseau qui le rattache à la paroi, le tout parsemé de nombreux grains de pigment noir ou brun.

Il est très vraisemblable que les bourgeons de la pneumonie fibrineuse jouent chez l'homme le même rôle que dans la pneumonie expérimentale, c'est-à-dire que ce sont des bourgeons de cicatrice, et que les alvéoles qui les contiennent sont destinés à disparaître. La *restitutio ad integrum* de l'organe ne serait donc pas parfaite. Mais il est bon de

faire remarquer que le nombre des alvéoles atteints de cette variété de lésions est très restreint, et qu'en conséquence le champ respiratoire n'est que très peu diminué.

Les mêmes lésions s'observent dans les diverses formes de la pneumonie interstitielle et fibrineuse observée dans la tuberculose.

Notre conclusion est donc que toute inflammation aiguë du tissu conjonctif, des séreuses et du poumon, s'accompagnant d'une exsudation fibrineuse, détermine l'entrée des cellules du tissu conjonctif et des cellules endothéliales dans la fibrine; celle-ci se vascularise bientôt et elle est remplacée peu à peu par un tissu conjonctif complet et vascularisé.

L'exsudat fibrineux de la pneumonie traumatique et de la pneumonie aiguë de l'homme confirme cette loi.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA PNEUMONIE

Fig. 1. — Pneumonie traumatique du chien quatre jours après le traumatisme.

p, cloisons alvéolaires montrant à leur surface des cellules endothéliales *c* plus ou moins tuméfiées et possédant de gros noyaux; les cavités alvéolaires présentent dans leur intérieur des coagulations sphériques de fibrine *f*, à la surface desquelles sont appliquées de grosses cellules endothéliales *a*, *a*; on voit dans la fibrine des grains de pigment; *b*, une grosse cellule endothéliale qui unit la paroi de l'alvéole à la coagulation fibrineuse.

Fig. 2. — Coupe d'un alvéole pulmonaire contenant en son centre une coagulation fibrineuse, quatre jours après un traumatisme chez le chien.

p, paroi de l'alvéole tapissée à sa surface interne par des cellules endothéliales tuméfiées; une de ces cellules *b*, montre plusieurs noyaux; *f*, coagulation fibrineuse renfermant dans son intérieur quelques cellules et couverte sur toute sa surface par des cellules excavées pour se mouler sur elle, *c*, *n*, *o*. Ces deux dernières contiennent chacune deux noyaux. *o*, cellules intermédiaires aux cellules de la paroi alvéolaire et à celles de l'exsudat fibrineux; *m*, une cellule qui unit la paroi de l'alvéole avec l'exsudat intra-alvéolaire. (Grossissement de 400 diamètres obj. Zeiss apochromatique, 20 mm.; oc. compensateur 4.)

Fig. 3. — Coupe de la plèvre viscérale et de deux alvéoles dans une pneumonie traumatique du chien datant de onze jours.

a, cellules endothéliales de la surface de la plèvre; de *b* en *p*, épaisseur de la plèvre où l'on voit des vaisseaux, *v*, *v*, des cellules de tissu conjonctif *r*, et des globules blancs *o*.

p, *p*, parois alvéolaires limitant la plèvre et où l'on voit de grosses cellules à noyaux

multiples *d*, *e*; *p'*, *p'*, parois alvéolaires tapissées de cellules endothéliales *f*, *g*, *h*; les alvéoles contiennent dans leur intérieur de grandes cellules libres de même nature souvent avec des noyaux multiples comme en *l*. En bas et au milieu de la figure, on voit un petit nodule de tissu conjonctif nouveau adhérent à la paroi alvéolaire, contenant à son centre un capillaire *m* et entouré de cellules *n*, qui s'appliquent contre lui. Une de ces cellules *t*, s'implante par un long prolongement sur la paroi alvéolaire opposée.

Fig. 4. — Coupe de la pneumonie fibrineuse aiguë obtenue chez l'homme, dix jours après le début de la maladie.

p, *p*, *p*, *p*, paroi d'un alvéole qui est rempli par un exsudat fibrineux en voie d'organisation. La coagulation fibrineuse qui remplit presque complètement l'alvéole est adhérente en *b*, et montre une coupe transversale d'un vaisseau capillaire *v*. Elle est partout couverte de cellules qui sont vues de face ou de profil et dont beaucoup s'anastomosent par leurs prolongements. Cette fibrine organisée, unie par un vaisseau à la paroi alvéolaire, se continue par-dessus la partie de la cloison *p'*, dans l'intérieur d'un alvéole voisin, par une expansion *a*. *e*, *e*, cellules endothéliales adhérentes à la paroi alvéolaire ou détachées. (Grossissement de 200 diamètres.)

Fig. 5. — Elle représente une partie d'un exsudat fibrineux intra-alvéolaire organisé dans la pneumonie fibrineuse aiguë de l'homme, onze jours après le début.

p, paroi alvéolaire séparant deux alvéoles. *m*, cellules endothéliales du bord de l'alvéole supérieur, le reste du dessin se rapporte à l'exsudat fibrineux qui occupait le contenu de l'alvéole inférieur.

v, vaisseau parti de la paroi *p*, et qui se continue en *v'* dans l'exsudat intra-alvéolaire. Ce capillaire de nouvelle formation est uniquement formé de cellules endothéliales vues de profil *e*, ou de face *e'*. Il émet à gauche de l'observateur une branche *v''* qui en émane à angle droit; *a*, cellules endothéliales contenues dans la fibrine; *b*, molécules de charbon. (Grossissement de 400 diamètres.)

IV

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LES

PNEUMOCONIOSES

PAR MM.

Paul CLAISSE et **O. JOSUÉ**

HOPITAL LAENNEC. — TRAVAIL DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR LANDOUZY

PLANCHE V

Dans les conditions normales de l'existence, l'organisme possède, au seuil des voies aériennes, des barrières capables d'arrêter les poussières atmosphériques. La fonction protectrice des premières voies respiratoires a de tout temps été remarquée des physiologistes : il est évident que sur la surface toujours humectée des fosses nasales, du larynx, de la trachée et des grosses bronches, l'air, en circulant, va peu à peu abandonner les particules solides qu'il tient en suspension, et que celles-ci, mêlées à du mucus par les cils vibratiles, vont en définitive former une masse qui sera expulsée par expectoration. Mais il peut survenir deux ordres de circonstances qui rendent la protection illusoire. Dans un premier cas, il se fait une modification qui trouble le fonctionnement des organes défenseurs : les sujets trachéotomisés, par exemple, perdent le bénéfice de toute la surface filtrante qui est en amont de la canule trachéale et sont de ce fait moins bien défendus contre l'invasion des poussières (Balzer[1]) ; d'autres conditions pathologiques peuvent entraîner des

1. Balzer, *Dict. de Jaccoud*. Art. Pneumoconioses, t. 29, p. 448.

conséquences analogues. Dans un deuxième cas, l'insuffisance de protection résulte des proportions exagérées de poussières contenues dans l'air inhalé ; cette dernière condition se trouve réalisée dans toutes les professions que l'on énumère au chapitre étiologie des pneumoconioses, en particulier chez les mineurs. Excès de poussières, insuffisance de filtration, telles sont en résumé les raisons originelles de la pénétration des poussières.

Parmi celles-ci, les unes sont des éléments vivants, capables parfois de créer dans les voies aériennes des affections dont le déterminisme et l'évolution ont été étudiés par l'un de nous[1]. Si la résistance organique est suffisante, ces poussières absorbées et digérées dans les alvéoles pulmonaires par un procédé de phagocytose doivent disparaître sur place ou dans l'un des relais lymphatiques de l'appareil respiratoire. D'autres poussières, particules chimiques solubles, disparaissent aussi : ou bien elles se dissolvent sans provoquer de réaction organique, ou au contraire elles déterminent une irritation locale qui, par elle-même, ou plus souvent en préparant le terrain à l'infection bronchique sera l'occasion de désordres variés. Il est enfin des poussières telles que le charbon, la silice, l'oxyde de fer, etc., qui sont insolubles et s'accumulent dans le poumon quand elles ont franchi la barrière des voies respiratoires supérieures. Cette accumulation a été prouvée par de nombreux travaux, ceux de Traube[2], Zenker[3], Knauff[4], etc. D'autres auteurs se sont attachés particulièrement à l'étude de la migration des poussières dans le poumon et ont montré comment elles peuvent franchir l'épithélium, libres ou englobées dans des cellules spéciales, comment ensuite, par les voies lymphatiques elles sont partiellement éliminées et conduites aux ganglions bronchiques : grâce aux travaux de Slavjansky[5], Ruppert[6], Schotte-

1. Paul Claisse, *l'Infection bronchique*. Th. Paris, 1893.
2. Traube, *Berlin. Klin. Wochenschrift*, 1866, n° 3.
3. Zenker, *Deutsches Archiv. f. klin. Med.*, 1867. Bd 2, p. 116.
4. Knauff, Das Pigment des Respirationsorgane. — *Virchows Archiv, f. path. Anat.* Bd 39, 1867.
5. Slavjansky, *Virchows Archiv*, 1866. Bd 35, p. 326.
6. Ruppert, *Virchows Archiv*, 1878, Bd. 72, p. 14.

lius[1], Carrieu[2], grâce surtout aux belles recherches expérimentales d'Arnold[3], le processus d'absorption et d'élimination des poussières nous est connu. — L'état de la question est d'ailleurs fort clairement exposé dans un article de M. Marfan[4].

Mais il est une partie du problème qui reste fort obscure bien qu'elle ait été déjà abordée par plusieurs des auteurs susmentionnés. Quels sont les effets pathogènes des pneumocionoses? Pour les uns le séjour de poussières dans le poumon serait capable d'entraîner des processus aigus et chroniques des plus graves. Pour plusieurs auteurs l'expérimentation vient à l'appui de cette manière de voir; Charcot[5] chez les cobayes soumis à des inhalations de charbon constate d'abord des lésions de pneumonie catarrhale, puis à une période plus avancée, des lésions de pneumonie intersitielle. Arnold, qui d'ailleurs fait des réserves formelles sur la nature des accidents, constate néanmoins chez les nombreux animaux mis en expérience une mortalité considérable avec pneumonies lobaires ou lobulaires. Par contre, Ruppert affirme que la présence de poussières inertes dans le poumon est incapable de déterminer un processus phlegmasique. Les hygiénistes, Proust[6], Manouvriez, etc., sont d'accord pour constater les effets déplorables que produit l'inhalation de poussières variées dans certaines professions. Mais ils ne s'accordent pas sur la nature des lésions constatées.

Pour les uns, la pneumoconiose est simplement associée à divers états pathologiques et en particulier à la tuberculose. Pour les autres, l'amas de poussières est capable de produire directement des bronchites, broncho-pneumonies, pneumo-

1. SCHOTTELIUS, *Virchows Archiv*, 1878, Bd 73, p. 524.
2. CARRIEU, De la pneumoconiose anthracosique. *Arch. de Physiologie*, 1888, p. 181.
3. ARNOLD, *Untersuchungen uber Staubinhalation und Staubmetastase* Leipzig, 1885. Verlag v. Vogel.
4. MARFAN, *Traité de médecine*, t. IV, p. 484.
5. CHARCOT, Leçons de 1877. *Rev. mensuelle*, t. II, 1878.
6. PROUST, De la maladie des poumons produite par la poussière de charbon. *Acad. de médecine* n° 27, 1874. — De la pneumoconiose anthracosique des mouleurs de cuivre. *Arch. gén. de méd.*, 1876, p. 148.

nies chroniques et même des lésions ulcéreuses, des cavernes, qui constitueraient des types ou des degrés variés de pneumoconioses anthracosiques, sidérosiques, etc.

En somme, on n'est pas d'accord sur les propriétés pathogènes des poussières inertes inhalées.

L'anatomie pathologique humaine ne permet pas, à elle seule, de résoudre ce problème. Seule l'expérimentation met à l'abri de nombreuses causes d'erreur existant chez l'homme et tenant à la profession, à l'âge du sujet, à son état pathologique antérieur, à une intoxication chronique, etc.

Parmi les diverses recherches expérimentales déjà publiées, la plupart sont antérieures à l'ère bactériologique; les auteurs ne pouvaient donc se rendre compte de la nature des divers processus qui causaient la mort des animaux. Il nous a semblé utile de reprendre l'étude de ce problème en variant les conditions d'expérience.

Nous nous sommes donc proposé de préciser les relations des pneumoconioses avec les états morbides. Cette étude doit être divisée en plusieurs parties. D'une part nous rechercherons si les états morbides troublent la défense des voies aériennes et ont une influence sur l'évolution des pneumoconioses. D'autre part nous analyserons le rôle que jouent les pneumoconioses dans l'évolution des états morbides.

Étude des pneumoconioses simples, influence des états morbides sur le développement des pneumoconioses, influence des pneumoconioses sur l'évolution des états morbides, tels seront les trois chapitres de cette étude.

Dans des expériences de ce genre on peut produire diverses variétés de pneumoconiose. Arnold a imaginé un appareil au moyen duquel il fait inhaler du bleu d'outremer, de l'émeri, du sable, etc. Il faut se préoccuper surtout d'obtenir une poussière insoluble très fine, en grains impalpables, qui reste longtemps en suspension dans l'air. Pour des expériences d'aussi longue durée, il importe en outre d'avoir un dispositif aussi simple que possible et toujours identique, de façon à pouvoir bien comparer les résultats. Pour ces différentes raisons nous nous sommes limités à la production d'anthracose.

Nous avons installé sous une hotte, où un brûleur entre-

tenait un courant d'air, une cage de verre d'environ un demi-mètre cube, munie en haut et en bas d'une petite fenêtre destinée à assurer le renouvellement de l'air. Dans cette cage était placée une lampe chargée d'essence de térébenthine, dont la mèche brûlait sans verre. Ainsi se produisait une fumée intense. Les animaux passaient une demi-heure à une heure par jour dans la cage. Les séances quotidiennes se sont renouvelées sans interruption depuis le 26 mars jusqu'au 20 décembre 1896. Pour nos expériences nous avons employé 72 animaux, des chiens, des lapins et en grande majorité des cobayes. Nous avons pris les mesures nécessaires pour éviter la contamination d'animaux sains par des animaux infectés, surtout par des tuberculeux, précaution absolument indispensable dans des expériences aussi longues, dont certaines ont duré jusqu'à dix mois. C'est, à notre avis, ce qui explique pourquoi nos résultats diffèrent de ceux obtenus par d'autres auteurs qui ont vu leurs animaux succomber en grand nombre dans des expériences du même genre.

Pour la comparaison histologique des lésions, il est nécessaire d'obtenir des coupes d'égale épaisseur; une augmentation d'épaisseur peut faire croire à une anthracose plus prononcée qu'elle n'est en réalité. Nous avons donc employé la même méthode pour l'examen des différentes pièces (poumons, ganglions bronchiques, organes divers) de tous les animaux : fixation par l'acétone, inclusion dans la paraffine, coupe à la même division du microtome. De cette façon les différentes préparations peuvent être très exactement comparées.

I. — ÉTUDE DE L'ANTHRACOSE SIMPLE

Une partie de nos animaux (21 cobayes, 3 lapins, 1 chien) ont été soumis aux inhalations de charbon sans autre action expérimentale. Il était en effet nécessaire d'établir des témoins aux diverses périodes d'anthracose. Les uns furent sacrifiés immédiatement après leur dernière séance dans la cage, les autres après un laps de temps plus ou moins étendu, pour nous permettre d'aprécier l'élimination du charbon. Il

serait superflu d'insister sur la répartition des poussières dans le poumon et dans les ganglions bronchiques, ce sujet ayant déjà été traité avec les plus grands détails dans le mémoire d'Arnold qui contient en outre quelques planches fort démonstratives. Il est cependant quelques points de détail qui méritent d'être relevés.

Avec le mode d'inhalation que nous avons employé, le charbon apparaît très vite dans les alvéoles, où nous le trouvons déjà chez un de nos animaux après une inhalation d'une demi-heure. Dès ce moment il a franchi la barrière épithéliale et est parvenu aux ganglions bronchiques où on le voit soit en granulations isolées, soit contenu dans de grosses cellules rondes. Des ganglions il peut gagner le canal thoracique, ce qui explique son apparition dans la rate et les divers parenchymes, fait qui a été constaté par divers auteurs, en particulier par Inns. Si les séances dans la cage se répètent, on voit progressivement augmenter la mélanose pulmonaire et ganglionnaire. Mais le rapport entre ces deux répartitions n'est pas fixe. Dès les premières séances, les ganglions deviennent fortement anthracosiques, tandis que la progression semble se faire plus lentement dans le poumon. Longtemps il se fait avec une sorte d'équilibre qui n'est guère rompu qu'après la 50e séance. Il arrive un moment où l'anthracose ganglionnaire cesse de s'accroître. Les follicules lymphatiques sont délimités, surtout dans la portion la plus éloignée de la périphérie, par de gros amas de charbon qui forment une sorte de thrombose des voies lymphatiques ; celles-ci, partiellement obturées, doivent être moins aptes à l'élimination. Après cent séances l'anthracose ganglionnaire est à peine plus sensible, tandis que celle des poumons est considérablement accrue. Mais les doses de charbon nécessaires pour produire cette rupture d'équilibre entre l'absorption et l'élimination sont considérables, et c'est seulement dans les conditions hygiéniques les plus défectueuses de la vie industrielle que l'homme se trouve exposé à des inhalations comparables à celles de nos expériences. On ne doit pas cependant considérer, même chez un sujet sain, l'élimination par les voies lymphatiques comme capable de pur-

ger complètement le poumon des poussières inertes. Celles-ci sont absorbées, non seulement par des cellules migratrices, mais aussi par des éléments fixes, et il se produit dans le poumon un phénomène absolument comparable au tatouage de la peau. Il est très appréciable chez deux animaux que nous avons sacrifiés, l'un soixante, l'autre cent vingt jours, après une série de 100 et 95 séances dans la cage. Les poumons de ces animaux contiennent encore beaucoup de charbon.

Il se produit donc à la longue, chez nos animaux, une infitration charbonneuse considérable des poumons et des ganglions bronchiques. Mais c'est là le seul phénomène histologique que nous ayons noté. Nous n'avons pas observé ce qu'Arnold appelle les processus accessoires, pneumonie, broncho-pneumonie. Les poumons sont bien en pleine activité épithéliale ; il y a certes une réaction au niveau des alvéoles qui contiennent de nombreuses cellules à poussière ; celles-ci, volumineuses, globuleuses, sont chargées de granulations et parfois converties en blocs compacts de charbon. Dans les travées alvéolaires on rencontre encore le charbon en granulations libres ou englobé, mais nous n'avons pas constaté chez nos animaux purement anthracosiques de véritable réaction inflammatoire, de troubles vasculaires congestifs ou diapédétiques. Il semble en somme qu'on assiste à l'exagération d'un phénomène défensif naturel et non à l'évolution d'un phénomène morbide.

Les résultats physiologiques de l'anthracose viennent du reste à l'appui de cette conclusion anatomique. En effet, si nous exceptons un cobaye qui est mort au bout de treize séances avec une congestion pulmonaire dont la cause n'a pu être précisée, et quatre cobayes qui sont morts des suites d'une bataille avec des rats, aucun de nos animaux n'a succombé spontanément ni même n'a présenté le moindre phénomène morbide. Plusieurs ont eu des grossesses qui se sont toutes normalement terminées[1]. L'une de nos femelles

1. Disons à ce propos que nous avons examiné le placenta et le foie de plusieurs nonveaux-nés, fils d'anthracosiques, sans trouver de charbon sur les coupes. Des exemples de tuberculose fœtale ayant montré l'imperfection

cobayes (n° 16) a même eu trois portées sans aucun accident.

On pourrait supposer que l'infiltration charbonneuse des poumons, sans troubler la santé, produit au moins une certaine gêne respiratoire. Et pourtant la respiration est restée normale chez tous nos animaux, même au bout de près de 300 séances,à une époque où le microscope montre les poussières encombrant la cavité et les parois des alvéoles. Ne se fait-il donc pas une suppléance qui permette au champ respiratoire, rétréci par le dépôt des poussières, de suffire aux besoins de l'hématose?

Dans ces dernières années, on a prouvé que dans certaines conditions morbides, quand la circulation pulmonaire se ralentit, le sang subit des modifications variées. Marie[1], étudiant le sang d'un malade atteint de cyanose chronique, a trouvé chez lui une augmentation du nombre des globules et du taux de l'hémoglobine. Il considère ces phénomènes comme un procédé qu'emploie l'organisme pour suppléer à l'insuffisante circulation du poumon en multipliant les surfaces de contact et d'absorption. Hayem[2] a défendu la même théorie. Variot[3] a signalé des faits analogues. Vaquez[4], qui avait déjà constaté l'hyperglobulie chez des cyanotiques, signale en outre l'augmentation de diamètre des globules rouges, phénomène qui peut être évalué très exactement, grâce à la règle globulimétrique de Malassez. En somme, ces diverses recherches ont montré que l'insuffisance pulmonaire consécutive à un ralentissement circulatoire a pour résultat une augmentation du nombre des globules, de leur diamètre et de leur teneur en hémoglobine.

Existe-t-il dans les pneumoconioses des modifications analogues? Si on les trouve, on pourra en conclure que les

du filtre placentaire,il était intéressant de rechercher si des corpuscules plus volumineux pouvaient franchir la barrière.

1. Marie, *Soc. méd. des hôpitaux*, 11 janvier, 1895.

2. Hayem, Note présentée par M. Siredey à la *Soc. méd. des hôp.*, 18 janvier 1895.

3. Variot, *Soc. méd. des hôp.*, 25 janvier 1895.

4. Vaquez, *Société de Biologie*, 1892 et 2 mars 1895. *Soc. méd. des hôp.*, 26 janvier 1895.

pneumoconioses produisent une insuffisance respiratoire. C'est là ce que nous nous sommes proposé d'élucider en examinant le sang d'animaux anthracosiques.

La numération des globules a été faite avec l'hématimètre Hayem ; pour la mensuration nous avons eu recours au procédé si exact, décrit par M. Malassez (dessin à la chambre claire d'un grand nombre de globules, mensuration de ces figures par la règle globulimétrique). La richesse en hémoglobine a été évaluée aussi exactement que possible au moyen de l'hémomètre Fleischl.

Nous avons d'abord déterminé la dimension, le nombre moyen des globules et la richesse en hémoglobine chez deux cobayes sains. Trois prises de sang nous donnent, sur 10 carrés dénombrés, un nombre moyen de 6 293 000 globules. La dimension moyenne est de 7μ,061 avec une proportion moyenne de gros globules (8 μ et au-dessus) de 3/100. La richesse en hémoglobine correspond à peu près à la division 57 de l'hémomètre Fleischl.

Chez un premier cobaye anthracosique (93 séances dans la fumée), nous obtenons les moyennes suivantes :

Nombre.	6.231.000
Dimension	7 μ 359
Proportion de gros globules	14 p. 100
Hémoglobine	50

Chez un deuxième cobaye anthracosique (250 séances), les moyennes sont :

Nombre.	6.200.000
Dimension	7 μ 052
Proportion de gros globules	5 p. 100

Une seconde mensuration chez le même animal, 10 jours plus tard (260 séances), nous donne une dimension moyenne de 6μ,954 avec une proportion de gros globules de 1/100. Hémoglobine = 55.

Chez un troisième cobaye anthracosique (93 séances), tuberculisé un mois avant l'examen actuel, déjà très ma-

lade et fortement dyspnéique (resp. = 120), nous obtenons les moyennes :

Nombre.	5 518 000
Dimension	7 μ, 840
Proportion de gros globules	37 p. 100

Chez un cobaye tuberculeux non anthracosique inoculé en même temps que le précédent, lui servant de témoin (animal déjà amaigri, mais moins dyspnéique), nous avons les moyennes :

Nombre.	4 774 000
Dimension	7 μ, 016
Proportion de gros globules	7 p. 100.

Envisageons maintenant l'ensemble des résultats. On peut faire les constatations suivantes :

Chez un cobaye à la fois anthracosique et tuberculeux, qui a une forte dyspnée, il existe des modifications du sang, hypoglobulie, augmentation de diamètre, proportion exagérée de gros globules.

Chez les animaux purement anthracosiques et en bonne santé, le sang est à peine différent de la normale, comme nombre, diamètre de globules, richesse en hémoglobine.

Des pneumoconioses peuvent donc atteindre un degré très élevé sans déterminer de troubles fonctionnels, ni de modification correspondant à une réaction défensive de l'organisme contre l'anhématose. On peut, par conséquent, considérer la présence de poussières inertes dans le poumon comme peu nuisible aux échanges respiratoires.

En résumé, de tout ce qui précède, nous pouvons conclure que l'anthracose, dans les conditions où nous l'avons produite, ne détermine pas de lésions anatomiques, ni de troubles physiologiques importants, et qu'à elle seule elle ne constitue pas un état morbide.

Nous avons donc le droit d'affirmer que les affections diverses, décrites en pathologie humaine au chapitre pneumoconiose ne sont pas dues directement à l'action des poussières sur le poumon. Elles ne peuvent s'expliquer que par

un processus surajouté ; les lésions ulcéreuses en particulier, les cavernes de la phtisie anthracosique, attribuées à la seule action nocive de certaines poussières, doivent être dues à des infections locales dont la relation étiologique avec les pneumoconioses sera précisée plus loin. Parmi ces infections secondaires, il faut certainement réserver une large place à la tuberculose; nous en retrouvons divers stigmates dans beaucoup des observations de pneumoconioses ulcéreuses recueillies à une époque où manquait le contrôle bactériologique. L'absence de granulations tuberculeuses dans certains cas de phtisie anthracosique est un argument employé par divers auteurs pour prouver l'action pathogène des poussières : mais cet argument a perdu de sa valeur puisque, en dehors de la tuberculose, on connaît aujourd'hui d'autres affections capables de produire des cavernes, syphilis, actinomycose, aspergillose, etc., et qu'on peut d'ailleurs rencontrer des formes de tuberculose chronique sans granulation récente. Le rôle important de la tuberculose a d'ailleurs été relevé par divers auteurs, en particulier Lancereaux[1], Tripier[2], Boulland[3]. Mais la tuberculose n'est certes pas seule en cause, et dans la genèse des divers accidents doivent intervenir tous les agents pathogènes habituels des infections bronchiques.

Il serait utile d'examiner à ce point de vue des pneumoconioses humaines en employant les méthodes histo-bactériologiques modernes. L'expérimentation nous montre en tout cas qu'il ne peut exister de phtisies anthracosiques, sidérosiques, etc., au sens strict de l'expression, mais bien de l'anthracose, de la sidérose, etc., chez des tuberculeux, des syphilitiques, etc. Les poussières inertes n'ont pas une action pathogène directe : de quelle nature est leur action indirecte? C'est ce que nous allons maintenant étudier.

1. Lancereaux, Acad. de méd., 24 mars 1896.
2. R. Tripier, Contrib. à l'étude de la tub. pulm. anthrac. *Lyon méd.*, 1884.
3. Boulland, Infl. des poussières de kaolin sur la tub. des porcelainiers, *Congrès de la tub.*, 1891.

II. — INFLUENCE DE L'ANTHRACOSE SUR L'ÉVOLUTION DES ÉTATS MORBIDES

L'anthracose pulmonaire a-t-elle une influence favorable ou défavorable sur l'évolution des divers processus pathologiques? La plupart des auteurs qui se sont occupés de cette question admettent une influence favorable et supposent que le dépôt des poussières doit engendrer des troubles variés. D'autres pensent, au contraire, que les pneumoconioses peuvent exercer parfois une action bienfaisante. Crocq trouve, par exemple, qu'il existe un véritable antagonisme entre la tuberculose et l'anthracose pulmonaire et conseille même aux tuberculeux le séjour dans des mines de charbon. Le désaccord est donc complet.

Pour répondre à cette partie du problème nous avons institué une série d'expériences (I à XII), en variant la durée d'anthracose (de 12 à 280 séances) et en produisant des états morbides différents.

Dans les expériences III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, nous avons déterminé chez des animaux anthracosiques (74, 12, 45, 50, 40, 40, 45 séances) des lésions locales du poumon, créant tantôt une bronchite localisée, tantôt un foyer staphylococcique dans le parenchyme, tantôt une pleurésie purulente. La même lésion locale était produite en même temps chez des animaux non anthracosiques qui servaient de témoins.

Dans les expériences I et II nous avons créé une infection généralisée, la tuberculose, en même temps sur des animaux anthracosiques et sur des témoins.

Enfin dans les expériences X et XI nous avons intoxiqué par le chloral et la morphine en même temps des animaux anthracosiques et des animaux sains.

Dans deux expériences (II et XI) l'évolution morbide a été plus rapide chez les animaux anthracosiques que chez les témoins. Dans l'expérience XI en particulier les deux animaux intoxiqués par le chloral et la morphine tombent dans un sommeil profond avec respiration incomplète, et

l'animal anthracosique meurt deux heures et demie avant l'autre. Or, cet animal avait une pneumoconiose des plus intenses (280 séances). Il semble donc que chez lui la mort ait été plus rapide à cause de l'encombrement des alvéoles pulmonaires par les particules de charbon qui le mettait en état d'infériorité respiratoire relative.

A part ces deux cas où l'évolution morbide a été activée par la pneumoconiose, nous avons constaté dans toutes les autres expériences un résultat presque identique chez les animaux anthracosiques et chez leurs témoins. Nous pouvons donc en conclure que, dans les conditions où nous nous sommes placés, l'anthracose pulmonaire est presque sans effet sur l'évolution des états morbides.

Il faut se garder de tirer de ce fait une conclusion générale. La variété de pneumoconiose était due à de la suie, à des granulations extrêmement fines, moelleuses, impondérables, incapables de créer un traumatisme. Toutes ces épithètes ne s'appliquent pas à beaucoup de poussières industrielles, telles que poussier de mines, débris de silex, etc., dont l'influence pathogène est révélée par de nombreuses enquêtes, celles de Proust en particulier. Les expériences prouvent seulement que la poussière doit ses propriétés malfaisantes, non pas à sa nature chimique, mais bien à sa dimension et à sa rudesse. Les fines granulations inhalées par nos animaux sont peu nuisibles. Si les particules inertes sont au contraire volumineuses et anguleuses, elles tendent par leur poids à descendre progressivement jusqu'aux fines ramifications bronchiques, mais peuvent par leurs dimensions être arrêtées en route et se fixer, grâce à leurs aspérités, sur la muqueuse des bronchioles; leur histoire est alors celle des corps étrangers des voies aériennes : le traumatisme local créé par leur présence prépare un terrain sur lequel vont se développer les microbes inhalés, ainsi que nous avons pu l'observer dans des recherches antérieures [1]; c'est par cette méthode indirecte que des corps inactifs par eux-mêmes vont devenir l'occasion d'infections secondaires qui resteront

1. PAUL CLAISSE, Dilatation bronchique expérimentale, *Soc. de Biologie*, 26 oct. 1895.

localisées ou se généraliseront, qui évolueront sur un mode aigu ou chronique suivant la nature du terrain ou des microbes inhalés, déterminant ainsi soit de simples poussées inflammatoires passagères, soit des altérations chroniques sclérosantes ou ulcéreuses. Lorsqu'une poussière inerte a franchi la barrière des voies respiratoires supérieures, son effet pathogène dépend donc surtout de sa dimension : une fine poussière accomplit sa migration à travers l'épithélium alvéolaire et dans le parenchyme sans nuire au poumon ; une grosse poussière est arrêtée en route et crée un foyer d'infection secondaire.

En pathologie humaine, il est donc impossible de dénier aux pneumoconioses en général une influence sur l'évolution des états morbides. Supposons un sujet tuberculeux respirant un air chargé de suie ; l'effet ne sera probablement pas plus marqué que chez nos animaux. Mais si au contraire une poussière à gros grains anguleux est en suspension dans l'air inhalé, elle occasionnera des foyers de bronchite qui ne seront certes pas sans effet sur l'évolution de la tuberculose et qui pourront eux-mêmes devenir des points de broncho-pneumonie tuberculeuse.

Sans trop généraliser la conclusion de notre deuxième groupe d'expériences, on peut donc affirmer que les poussières fines, telles que les grains de suie, n'influent guère sur l'évolution des états morbides, mais que des poussières plus volumineuses peuvent hâter cette évolution.

III. — INFLUENCE DES ÉTATS MORBIDES SUR L'ANTHACOSE

L'accumulation des poussières dans le poumon est-elle influencée par les divers états morbides ? Les expériences XII à XXXI sont destinées à élucider cette partie du problème. Nous avons créé des états morbides variés ; tantôt un état général, intoxication chimique (morphine, chloral, alcool) ou microbienne (toxine diphtérique), inanition ; tantôt un état local par section du pneumogastrique, tuberculose. Enfin nous avons cherché à préciser l'influence de l'agonie, de

l'âge, du sérum artificiel, sur l'absorption et l'élimination des grains de charbon.

Les résultats sont très variés. Énumérons-les. Dans les expériences de courte durée, XII, XIII, XIV, intoxication par la morphine, XXII, XXIII, inanition, XXIV, agonie, XXVI, sérum artificiel, le degré d'anthracose pulmonaire et ganglionnaire est à peu près le même que chez les témoins.

Dans les exp. XXVII et XXVIII, les poumons insufflés comparés à des poumons rétractés paraissent beaucoup moins anthracosiques. Cela montre que, dans l'appréciation des pneumoconioses il faut tenir grand compte de l'état du parenchyme : l'anthracose paraîtra beaucoup plus intense sur les parties atélectasiées que sur les parties emphysémateuses d'un même poumon. Dans nos comparaisons nous avons tenu compte de ce fait.

Dans deux cas d'intoxication un peu prolongée, XV et XXXI, l'anthracose est plus marquée que chez les témoins.

Cette différence s'accentue encore chez les animaux tuberculeux, surtout dans l'exp. XXXI.

Enfin elle est considérable (voir fig. 1 et 2) chez les animaux qui ont subi la section du pneumogastrique.

Inversement, la toxine diphtérique (exp. XVI et XVIII) semble être défavorable à la production des pneumoconioses. Nous indiquons toutefois, aux expériences, des réserves qui diminuent la portée du fait.

Légère diminution d'anthracose dans l'empoisonnement par toxine diphtérique, différence insignifiante dans les intoxications chimiques de courte durée, augmentation d'anthracose appréciable si l'action du poison est plus prolongée, nette chez les tuberculeux, énorme dans les cas de sections du pneumogastrique, tels sont les résultats d'ensemble. Cherchons à les expliquer.

En théorie, les variations d'anthracose résultent soit de ce que les poussières ont pénétré en plus grand nombre jusqu'aux alvéoles pulmonaires, soit de ce que leur élimination par les voies lymphatiques a été moins active.

Parmi nos expériences il en est quelques-unes où l'on peut affirmer l'existence d'un de ces deux processus et par

suite expliquer avec certitude les résultats; d'autres permettent de simples hypothèses que nous indiquerons sans nous y arrêter outre mesure.

Examinons d'abord l'anthracose des poumons tuberculeux. Dans certaines portions, le poumon tuberculeux ne

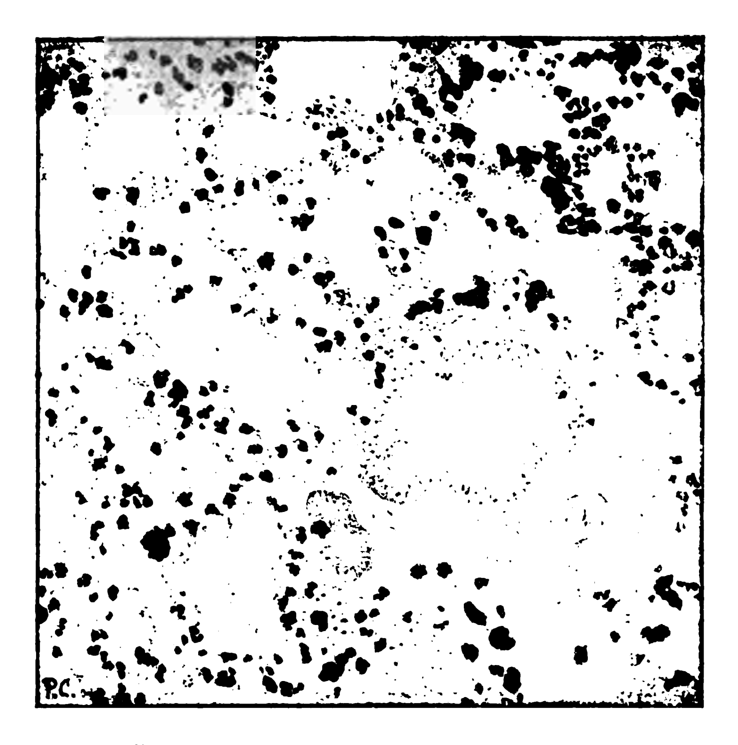


Fig. 1. — Poumon du cobaye, n° 50 (Exp. XXI).

Section du pneumogastrique et anthracose (50 séances). L'anthracose est beaucoup plus prononcée que chez l'animal témoin (V. fig. 2). Gross. = 142 diam.

reçoit plus d'air, soit qu'il existe une atélectasie ou un état congestif qui supprime les cavités alvéolaires, soit que les bronches correspondantes soient fermées par des mucosités. On conçoit que dans ces régions, où l'air n'arrive plus, l'anthracose ne puisse se produire. Elle n'existera pas non plus dans les points de néoformation embryonnaire. Sur nos coupes il est donc tout naturel de rencontrer des parties relativement peu anthracosiques. Par contre il existe des terri-

toires où le charbon s'accumule en proportions exagérées. Tantôt cette accumulation se fait dans l'intérieur même des cavités alvéolaires : cela est manifeste sur la fig. 3, qui reproduit un point de la coupe d'un poumon de cobaye tuberculeux anthracosique ; on voit le charbon amassé dans les

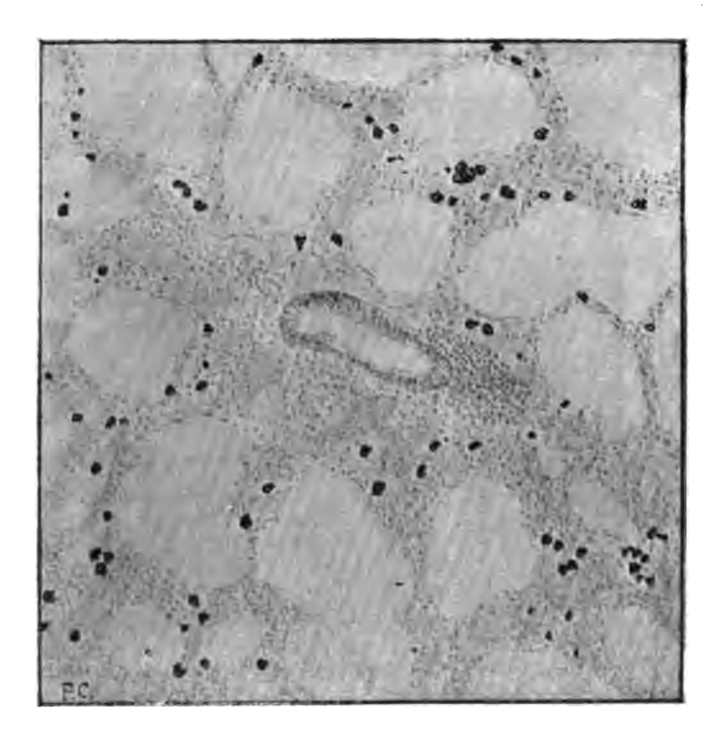


Fig. 2. — Poumon de cobaye n° 12 (Exp. XXI).

Témoin du n° 50. Anthracose simple (50 séances). Gross. = 142 diam.

alvéoles, soit en granulations libres, soit englobé dans des cellules. La fig. 4 montre le poumon de l'animal témoin anthracosique mais non tuberculeux, chez lequel les cavités alvéolaires sont parfaitement déblayées. Des amas de charbon se trouvent aussi, non plus dans les cavités aériennes, mais dans le parenchyme pulmonaire sous forme de larges plaques noires, compactes, à contours festonnés, ayant leur siège de prédilection soit sous la plèvre, soit au voisinage de

grosses ramifications bronchiques et surtout de troncs veineux.

Ces plaques ne peuvent être dues qu'à une obstruction de canaux éliminateurs des poussières, c'est-à-dire des voies lymphatiques et, en effet, en examinant les ganglions bronchiques on saisit facilement la cause d'obstruction. Il existe chez le cobaye, sur la partie antéro-externe de la trachée, près de

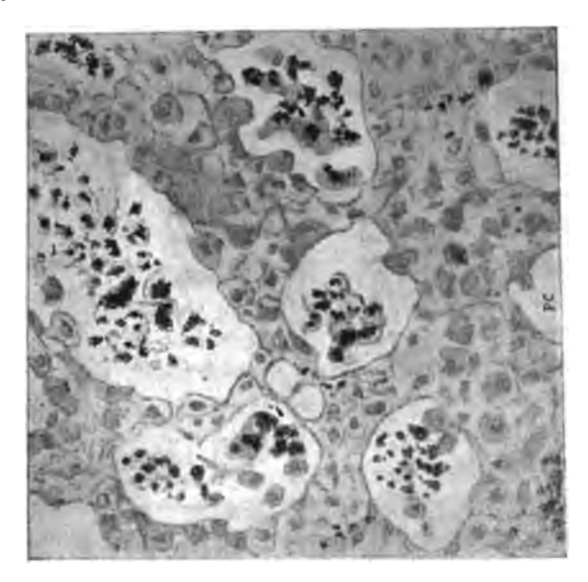


Fig. 3. — Poumon du cobaye n° 32.

Tuberculose et anthracose (70 séances). Les alvéoles pulmonaires contiennent du charbon en grande quantité, libre ou dans les cellules à poussières. Gross. = 400 diam.

sa bifurcation, la recouvrant à la façon d'un bât, deux ou plusieurs ganglions lymphatiques qui chez nos animaux anthracosiques prennent avec le temps une coloration grisâtre, puis noire uniforme. Chez les tuberculeux, ces ganglions, considérablement tuméfiés, ont à leur surface et sur une coupe une teinte inégale; des surfaces blanches alternent avec des traînées noirâtres : les premières correspondent aux régions en voie de tuberculisation, les deuxièmes sont les vestiges du tissu normal. On voit sur certaines coupes que celui-ci a presque disparu.

nos autres expériences rencontré ni lésion du système lymphatique, ni lésion du pneumogastrique, nous ne pouvons donner au sujet de nos autres résultats que de simples hypothèses. Les intoxications, dans quelques observations, ont produit une légère exagération d'anthracose (obs. XV, XXXI) : il est possible qu'elles agissent alors en irritant le pneumogastrique soit à son origine, soit dans son trajet, et que le résultat soit à un degré moindre identique à celui que produit la section du nerf. C'est là un point qui mériterait des recherches spéciales : il serait, au point de vue de la pathologie humaine, très utile de connaître d'une façon plus précise les lésions que peuvent déterminer dans le pneumogastrique les intoxications habituelles, auto-intoxications, alcoolisme, etc. La constatation de telles lésions expliquerait bien le mauvais état de la défense pulmonaire chez certains intoxiqués, et rendrait compte, par exemple, des pneumoconioses et des infections bronchiques variées observées chez les alcooliques. M. Lancereaux[1], qui a récemment insisté sur les rapports qui existent entre la tuberculose et les pneumoconioses, a montré l'importance étiologique de l'alcoolisme à l'origine des accidents. Le poison a probablement pour double effet de favoriser à la fois l'accumulation de poussières et le développement de germes pathogènes.

Il est possible que ces phénomènes morbides soient sous la dépendance des lésions vasculaires directement produites par le poison ; mais en tous cas nos expériences nous permettent d'attribuer à l'irritation, suivie ou non de lésions dégénératives que produit le poison sur le nerf pneumogastrique le rôle principal dans l'affaiblissement de la défense pulmonaire.

En résumé, il ressort de cette partie de nos expériences, que les états morbides n'ont pas d'influence appréciable sur le développement des pneumoconioses quand ils sont de courte durée ; s'ils se prolongent ils peuvent au contraire, par des procédés différents, lésions nerveuses ou altérations du système lymphatique, favoriser l'accumulation des poussières dans le poumon.

1. Lancereaux, *Acad. de médecine,* 24 mars 1896.

EXPÉRIENCES

Groupe A. — Anthracose simple.

Les animaux suivants font chaque jour une séance d'une heure dans la cage où le charbon est produit comme il a été dit ci-dessus.

NUMÉRO de l'animal.	NOMBRE de séances.
1 (cobaye)	1
2 et 3 —	2
4 —	3
5 et 6 —	8
7 —	11
8 (chien)	12
9 (cobaye)	13
10 —	45
11, 12, 13, 71 (cobayes)	50
14 (cobaye)	74
47 —	80
15 —	180
16 —	280

Ajoutons à ce groupe le n° 17 qui n'a pas été en cage, mais a vécu deux ans dans le laboratoire où la fumée et les poussières sont abondantes. Il a une anthracose à peu près égale à celle du n° 7.

Trois cobayes, les n°s 11, 12, 13, ont succombé la même nuit à des blessures produites par des rats ou par leurs voisins de cage. Le n° 9 a été trouvé mort un matin; la veille il était en bon état. Les deux poumons sont très congestionnés; au microscope on voit les vaisseaux dilatés et les cavités alvéolaires remplies de sang. Un tube d'agar ensemencé avec le mucus pulmonaire reste stérile. Les quatorze autres animaux ont été sacrifiés immédiatement après la dernière séance. Pendant la durée des expériences, tous ces animaux se sont bien portés.

Groupe B. — Élimination du charbon.

Les animaux suivants font d'abord une séance quotidienne dans la cage, puis sont sacrifiés à échéances variées.

NUMÉRO de l'animal.	NOMBRE de séances.	DURÉE de l'élimination. (jours)
18 (cobaye)	1	1
19 —	2	4
20 —	4	6
21 et 22 (lapins)	7	7
23 (cobaye)	15	3
24 —	10	10
25 —	15	5
26 —	90	8
27 —	100	60
28 —	60	15
29 —	95	120

Le nº 23 a succombé des suites d'une bataille.

Les autres ont été sacrifiés et se sont bien portés pendant toute la durée de l'expérience.

Groupe C. — Influence de l'anthracose sur l'évolution des états morbides.

EXPÉRIENCE I. — *Tuberculose.* — *Cobaye* nº 30. — Anthracosique : a fait cinquante séances dans la cage. Reçoit le 15 mai dans la plèvre droite 3 centimètres cubes d'une émulsion de produit tuberculeux. Aucune réaction les premiers jours. Maigrit rapidement à partir du 22 mai. 26 mai, dyspnée intense. Tué par asphyxie. A l'autopsie on trouve des granulations disséminées sur les deux poumons, sur le péricarde. Gros ganglions bronchiques ; grosse rate.

Cobaye nº 31. — Intact. Témoin du nº 30. Le 15 mai il est tuberculisé comme le nº 30. Dépérit de la même façon. La dyspnée apparaît aussi le 29. Est tué.

Autopsie. — Granulations tuberculeuses disséminées ; double épanchement pleural.

Chez les deux animaux l'évolution de la tuberculose s'est faite de la même façon.

EXP. II. — *Tuberculose.* — *Cobaye* nº 32. — Anthracosique : trente-cinq jours. Continue les séances jusqu'à la fin de l'expérience ; au total, soixante-dix séances. Reçoit le 23 août 1 centimètre cube d'émulsion de crachats tuberculeux en injection hypodermique. Dyspnée le 2 novembre ; diminue le 6, puis augmente de nouveau jusqu'à la mort, le 27 novembre.

Autopsie. — Double épanchement pleural. Sur la couleur noire des deux poumons se détachent nettement des granulations tuberculeuses grisâtres, translucides. Gros ganglions bronchiques noirs. Foie, 35 grammes ; rate, 7 grammes.

Cobaye nº 33. — Intact. Témoin du nº 32. Le 23 octobre est tuberculisé comme le 32. La dyspnée apparaît le 15 novembre, mais moins accentuée que chez le nº 32. Est tué le 27 novembre, après la mort du nº 32.

Autopsie. — Granulations tuberculeuses disséminées. Foie, 42 gr. Rate, 4 gr.

Chez l'animal anthracosique nº 32, l'évolution tuberculeuse a été un peu plus rapide.

EXP. III. — *Bronchite par corps étranger.* — *Cobaye* nº 34. — Anthracose, soixante-quinze séances. — 11 Juin. Trachéotomie ; introduction par la plaie trachéale d'une sonde terminée par un petit parachute métallique (suivant le dispositif décrit par l'un de nous [1]), trempé au préalable

1. P. CLAISSE. Dilatation bronchique expérimentale, *loco cit.*

dans une culture de staphylocoque. La sonde est retirée laissant en place le parachute.

12 *juin.* — Dyspnée très marquée.

13 *juin.* — Id. Est tué.

Autopsie. — Le parachute est retrouvé dans le poumon gauche à peu de distance du hile.

Cobaye n° 35. Non anthracosique. Sert de témoin à 34. Reçoit comme lui un parachute infecté, le 11 juin. Le 12 juin pas de dyspnée. Le 13 juin, légère dyspnée. Est tué.

Autopsie. — Le parachute est retrouvé dans la bronche gauche extra-pulmonaire.

Chez ces deux animaux on trouve des lésions inflammatoires bronchiques au niveau des parachutes; mais la phlegmasie ne s'est pas étendue au delà. On ne retrouve pas de staphylocoques. La cause de la dyspnée de 34 n'est pas montrée par l'examen des pièces. Il est probable que l'un des poumons étant obstrué, l'autre s'est trouvé incapable d'une suppléance complète chez l'animal anthracosique. — En somme, lésions équivalentes.

Exp. IV. — *Bronchite par corps étranger.* — N° 36. Chienne de 8 kilogrammes. — Reçoit le 6 juin un parachute analogue à celui des n°s 34 et 35, mais plus volumineux. A partir du 7 juin, séances d'anthracose quotidiennes. Est tuée le 24 juin.

Le parachute est retrouvé à la base du lobe inférieur gauche.

A ce niveau existe une dilatation bronchique ampullaire très accentuée. Il n'existe pas à l'œil nu de différence entre l'anthracose des deux poumons. Au microscope on constate que la répartition de charbon est la même du côté sain et du côté lésé.

L'altération bronchique artificielle ne semble pas avoir influencé le développement de l'anthracose.

Exp. V et VI. — *Injection intrapulmonaire de staphylocoque.* — N° 37. *Cobaye.* Anthracose = 45 séances.

N° 38. *Cobaye* intact, sert de témoin.

Chez les deux animaux, deux gouttes d'une culture de bouillon de staphylocoque sont injectées par une aiguille très fine dans l'épaisseur du poumon droit. Les animaux sont sacrifiés 20 heures plus tard.

N° 39. *Cobaye.* Anthracose = 52 séances.

N° 40. *Cobaye.* Intact, sert de témoin.

Même opération. Les deux animaux sont tués au bout de 7 heures.

Dans les deux séries, la pénétration de l'aiguille est prouvée par une plaque foncée à la surface du poumon.

Des coupes pratiquées à ce niveau montrent que chez tous les animaux il existe des lésions analogues congestives, avec desquamation alvéolaire, et que l'anthracose ne semble pas avoir influé sur le processus.

Exp. VII, VIII, IX. — *Pleurésie purulente.* — N° 41. *Cobaye.* — Anthracose = 42 séances.

N° 42. *Cobaye.* Intact. — Sert de témoin,

Un centimètre cube d'une culture en bouillon de staphylocoque est injecté dans la plèvre droite. Les deux animaux sont trouvés morts le lendemain matin.

N° 43. *Cobaye.* Anthracose = 42 séances.

N° 44. *Cobaye.* Intact. — Sert de témoin.

Même opération, même résultat.

N° 45. *Cobaye.* Anthracose = 47 séances.

N° 46. *Cobaye.* Intact. — Sert de témoin.

Ces deux derniers animaux reçoivent deux gouttes de culture de staphylocoque dans la plèvre. Une ponction faite le lendemain retire un liquide louche. Ils sont sacrifiés au bout de 4 jours.

Dans les trois séries, on trouve les mêmes lésions pleurales chez les anthracosiques et chez leurs témoins. La pneumoconiose n'a pas modifié la réaction pleurale.

Exp. X, XI. — *Intoxication par chloral et morphine.* — N° 47. *Cobaye* de 700 grammes. Anthracose = 80 séances.

N° 48. *Cobaye* de même poids, non anthracosique. — Sert de témoin.

Les deux animaux reçoivent chacun en injection hypodermique un centigramme de chlorhydrate de morphine et un gramme d'hydrate de chloral.

N° 49. *Cobaye* de 800 grammes. Anthracose = 280 séances.

N° 50. *Cobaye* de même poids, non anthracosique. — Sert de témoin.

Même dose de chloral et de morphine.

Tous ces animaux tombent rapidement dans un sommeil profond; la respiration devient courte, incomplète, ralentie, presque imperceptible au bout d'une heure. Les animaux de la première série meurent presque en même temps, le n° 48 au bout de 5 heures, le n° 47 au bout de 5 heures et demie.

Dans la 2e série, les résultats diffèrent plus. L'animal anthracosique n° 49 meurt au bout de 4 heures, tandis que le n° 50, son témoin, survit 6 heures et demie.

L'évolution de cette intoxication semble donc être hâtée seulement dans les cas de pneumoconiose très invétérée.

Groupe D. — Influence des états morbides sur l'anthracose pulmonaire

Exp. XII, XIII, XIV, XV. — *Intoxication par le chloral et la morphine.* — Le *cobaye* n° 51 fait une séance dans la cage après injection hypodermique de 0gr,04 de morphine, le lendemain nouvelle séance après injection de chloral 1 gramme et morphine 0gr,01. Il meurt après cette seconde séance. — Le témoin n° 2 passe le même temps en cage sans intoxication et est tué après la mort de 51.

Cobaye n°s 52 et 53. Injection de chloral 0^{gr},30 et morphine 0^{gr},003. Une séance dans la cage, mort le soir. Témoin n° 18.

Sur les coupes de poumons et de ganglions bronchiques de tous ces animaux l'anthracose est à peu près au même degré.

Cobaye n° 54. L'expérience dure 11 jours : suivant l'aspect de l'animal, l'injection toxique est diminuée ou supprimée. L'animal dépérit et mange peu. Il meurt après une injection plus forte. Pendant ce temps, séance de cage quotidienne. Témoin n° 7.

Légère différence. — L'anthracose pulmonaire est un peu plus accentuée chez l'intoxiqué.

Exp. XVI et XVII. — *Toxine diphtérique.* — *Cobaye* n°s 55, 56. Reçoivent un demi-centimètre cube de toxine diphtérique, deux séances de cage. Mort le troisième jour (55) le deuxième jour (56); les poumons sont volumineux, œdématiés, blanchâtres. Témoins n°s 4 et 3.

L'anthracose pulmonaire est beaucoup plus marquée chez les témoins. Mais deux circonstances faussent cette expérience. D'une part l'état des alvéoles pulmonaires : chez les intoxiqués le poumon est dilaté au maximum, œdématié, ce qui produit un écartement des divers éléments par rapport au poumon du témoin qui au contraire est rétracté. D'autre part le mucus de congestion, qui obstruait les bronches, a dû s'opposer à la pénétration de l'air chargé de poussières. Dans les ganglions bronchiques différence inappréciable.

Exp. XVIII. — *Toxine diphtérique.* — *Cobaye* n° 57. Fait quinze séances dans la cage, puis reçoit deux gouttes de toxine. Meurt au bout de cinq jours. Gros poumons blanchâtres, congestionnés aux bases.

Témoin n° 25.

Même différence et même interprétation que ci-dessus.

Exp. XIX. — *Toxine diphtérique.* — *Cobaye* n° 58. Deux gouttes de toxine. Puis cage tous les jours. Après deux jours de malaise, l'animal se rétablit. Syncope le dix-septième jour, hémiplégie gauche le vingt-troisième jour, mort le vingt-septième jour. Les poumons ne sont pas congestionnés comme ceux des animaux précédents. Ils ont le même aspect macroscopique que ceux des témoins; mais les pièces de celui-ci ayant été perdues, la comparaison histologique ne peut être faite.

Exp. XX. — *Section du pneumogastrique.* — *Lapin* n° 59. Section d'un pneumogastrique. Cage sept séances, puis repos sept jours. L'animal a la respiration haletante les premiers jours, puis paraît se rétablir. Il est tué le quinzième jour.

Témoin n°s 21 et 22.

Sur les coupes du poumon de 59 le charbon est beaucoup plus abondant que sur celles de 21 et 22. Même différence pour les ganglions bronchiques.

Exp. XXI. — *Section du pneumogastrique.* — *Cobaye* n° 60. Section du pneumogastrique. Après quelques jours de dyspnée, l'animal se rétablit. — Il est tué au bout de vingt jours.

Témoin n° 11.

Différence macroscopique très nette, les deux poumons et les ganglions bronchiques de 60 sont beaucoup plus noirs.

Au microscope la différence est encore plus accentuée (voir fig.)

Exp. XXII et XXIII. — *Inanition.* — Les *cobayes* n° 61 et 62 sont mis en cage chaque jour sans recevoir aucune nourriture, les nos 63 et 64 mangent le matin un peu de son. Ils meurent tous le septième ou le huitième jour.

Témoins nos 5 et 6.

Peu de différence d'anthracose entre les quatre cobayes morts de faim et leurs témoins.

Exp. XXIV. — *Agonie.* — Un *cobaye* tuberculeux agonisant est mis en cage.

Il meurt au bout d'une demi-heure, n° 65.

Témoin n° 1.

Peu de différence. Même sur ces poumons d'agonisants les phénomènes d'absorption cellulaire sont des plus nets. Les granulations de charbon qui sont arrivées aux alvéoles sont déjà englobées par les cellules à poussières, et même en migration dans le tissu pulmonaire.

Exp. XXV. — *Influence de l'âge.* — Un vieux cobaye de trois ans n° 19 fait deux séances de cage avec un jeune cobaye d'un mois (n° 66). Ils sont tués tous les deux.

Peu de différence ; même aspect des coupes de poumon et de ganglions.

Exp. XXVI. — *Injection de sérum artificiel.* — *Cobaye* n° 67. Fait dix séances, puis reçoit pendant quatre jours une injection quotidienne de vingt centimètres cubes de sérum artificiel. Est tué le vingtième jour.

Témoin n° 24.

Pas de différence d'anthracose.

Exp. XXVII et XXVIII. — *Influence du degré de distension pulmonaire.* — *Cobaye* n° 19, deux séances. Cobaye 68, cinquante séances. Pour chacun les deux poumons sont séparés et liés au hile, l'un en expiration complète, l'autre après insufflation. Les pièces, fixées par l'acétone, sont incluses dans la paraffine. Sur les poumons insufflés, l'anthracose des parois alvéolaires, comme on pouvait le supposer, paraît moins développée que sur les poumons rétractés.

Exp. XXIX. — *Tuberculose.* — Deux cobayes, 69 et 26, font d'abord

quatre-vingt-dix séances quotidiennes dans la cage de fumée. Puis le n° 69 reçoit une injection péritonéale d'une émulsion de crachats tuberculeux.

Les deux jours suivants, forte dyspnée, poil hérissé. — Puis l'animal se rétablit à peu près. La dyspnée reparaît le sixième jour. Mort le huitième jour.

Le témoin n° 26 est tué à ce moment.

Les poumons de 69 sont beaucoup plus noirs que ceux de 26 mais au lieu d'une teinte uniforme, ils ont un aspect bigarré. Sur des plaques noir foncé se détachent nettement quelques petites granulations transparentes. Les ganglions au hile du n° 69 sont tuméfiés et noir par places. Ceux du n° 26, plus petits, sont plus également teintés.

Au microscope on trouve, dans l'ensemble, l'anthracose beaucoup plus prononcée que chez le témoin. Il existe des points où elle fait à peu près défaut et qui correspondent au néoplasme inflammatoire. Par contre, au voisinage des granulations tuberculeuses, on trouve des plaques d'atélectasie où le tissu, en se condensant a rapproché les uns des autres les grains de charbon. Enfin il existe de gros amas de charbon formant des îlots complètement opaques, à contour sinueux, surtout sous la plèvre.

Dans les ganglions du n° 69, le tissu tuberculeux s'est intercalé de places en places, de façon à produire une alternance de territoires dépourvus de charbon avec des territoires analogues aux ganglions du n° 26.

Exp. XXX. — *Tuberculose*. — *Cobaye* n° 70. Reçoit un demi-centimètre cube d'émulsion de crachats tuberculeux en injection sous-cutanée. Se porte bien pendant un mois et augmente de soixante-quinze grammes. Puis poids stationnaire. Dyspnée le quarantième jour. Mort le cinquantième jour.

Cobaye n° 71. Témoin, a pendant ce temps augmenté de deux cents grammes. Est tué le cinquantième jour. Les deux animaux ont fait une séance quotidienne dans la cage de fumée.

Autopsie. — Le n° 70 a un foie et une rate énormes. Au point de vue de l'anthracose, mêmes différences macroscopique et microscopique que dans l'exp. XXIX.

Exp. XXXI. — *Intoxication par l'alcool.* — *Cobaye* n° 72. A comme nourriture du son alcoolisé. Meurt le huitième jour.

Témoin n° 7.

Les deux animaux ont fait une séance quotidienne dans la cage.

A l'œil nu l'anthracose est à peu près analogue sur les poumons des animaux. Au microscope, le poumon de 72 est notablement plus chargé de charbon.

CONCLUSIONS

I. L'anthracose expérimentale, même après des inhalations de très longue durée (280 séances), ne produit pas de véritables lésions anatomiques ni de trouble physiologique de l'appareil respiratoire. — On peut donc affirmer que les diverses lésions inflammatoires, scléreuses, ulcéreuses, aiguës ou chroniques décrites en pathologie humaine au chapitre des pneumoconioses, sont dues, non pas à l'action directe des poussières, mais bien à des processus infectieux surajoutés. Tous les microbes habituels des infections bronchiques, le bacille tuberculeux en particulier, peuvent être les agents pathogènes de ces infections secondaires. Il serait utile de reviser l'anatomie pathologique des pneumoconioses humaines en employant les méthodes histo-bactériologiques modernes. L'expérimentation montre qu'il ne doit pas exister de bronchites, phtisies, scléroses anthracosiques, sidérosiques, etc., au sens strict, mais des lésions streptococciques, tuberculeuses, etc., chez des anthracosiques, sidérosiques, etc.

II. L'influence des pneumoconioses sur l'évolution des états morbides est négligeable quand les poussières inhalées sont de très petites dimensions : leur migration à travers la paroi alvéolaire et dans les tissus pulmonaires se fait alors sans incident. Au contraire les poussières volumineuses, à surface anguleuse, peuvent se fixer dans les bronchioles ; leur histoire est alors celle des corps étrangers des voies aériennes : le traumatisme local créé par leur présence prépare un terrain sur lequel vont se développer les microbes inhalés et produit ainsi des infections secondaires aiguës ou chroniques qui peuvent avoir une grande influence sur l'évolution d'un état morbide préexistant.

III. Les états morbides n'ont pas d'influence appréciable sur l'évolution des pneumoconioses s'ils sont de courte durée, mais favorisent leur développement s'ils se prolongent. Cette augmentation d'anthracose est explicable dans certaines de nos expériences où il existe soit des lésions des ganglions lymphatiques, soit des lésions du pneumogastrique. Les

lésions ganglionnaires augmentent la pneumoconiose en entravant la circulation et l'élimination des poussières par les voies lymphatiques. Les lésions du pneumogastrique agissent en ruinant la défense des voies bronchiques supérieures qui laissent alors pénétrer jusqu'aux alvéoles une quantité anormale de poussières, et peut-être aussi par les troubles vasomoteurs qu'elles produisent. L'augmentation considérable d'anthracose produite par la vagotomie rend directement appréciable le rôle du pneumogastrique dans la protection des voies aériennes, non seulement contre les poussières inertes et insolubles dangereuses simplement par leur accumulation, mais aussi contre les poussières vivantes, microbiennes, infectantes.

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

Fig. 1. — Coupe de poumon d'un cobaye anthracosique (n° 16, 280 séances).

Fig. 2. — Coupe de ganglion bronchique du même cobaye.

V

LA RÉGION MITRO-AORTIQUE

ÉTUDE ANATOMIQUE ET PATHOLOGIQUE

PAR MM.

A. WEBER et M. DEGUY

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE L'HOPITAL NECKER ET DE L'HOPITAL LAENNEC)

L'ablation de la paroi antérieure de la cage thoracique laisse à découvert une partie du cœur, en général assez limitée à l'état normal. Cette portion du cœur, recouverte par le péricarde, est en contiguïté directe avec la paroi du thorax à la hauteur des 4e et 5e cartilages costaux gauches, entre le bord sternal et la région mammaire. Elle est formée en majeure partie par la paroi antérieure du ventricule droit, la pointe du cœur et une faible étendue du ventricule gauche au voisinage de la cloison interventriculaire.

Mais, si l'on écarte la languette pulmonaire qui repose plus ou moins sur la partie supérieure du cœur, on découvre, après avoir ouvert le sac péricardique, la paroi antérieure de l'infundibulum pulmonaire et l'artère qui le prolonge à gauche et en haut[1]. De telle sorte que le cœur, ainsi mis à nu, s'offre aux regards par son ventricule droit surmonté de l'origine de l'artère pulmonaire, le tout placé au-dessus et à droite de la pointe du cœur parfaitement visible, et d'une partie en général très restreinte du ventricule gauche, voisine de la partie antéro-inférieure de la cloison inter-ventriculaire. Au-dessus et au-dessous du point d'émergence de l'artère

1. L'infundibulum se reconnait sur la face antérieure à ses fibres arciformes à direction transversale, placées entre les deux sillons graisseux qui longent le bord droit du cœur et le sillon interventriculaire.

pulmonaire, on remarque les auricules; l'inférieure ou auricule droite laisse voir derrière elle l'oreillette droite; puis, sur un plan postérieur on aperçoit, dans l'angle formé par cette oreillette et l'artère pulmonaire, l'origine de l'aorte, qui, après avoir suivi la direction générale du cœur en se portant à droite et en haut, s'incurve rapidement pour passer au-dessus et en avant de l'artère pulmonaire, en formant la crosse aortique.

Il résulte de cette description que le ventricule gauche

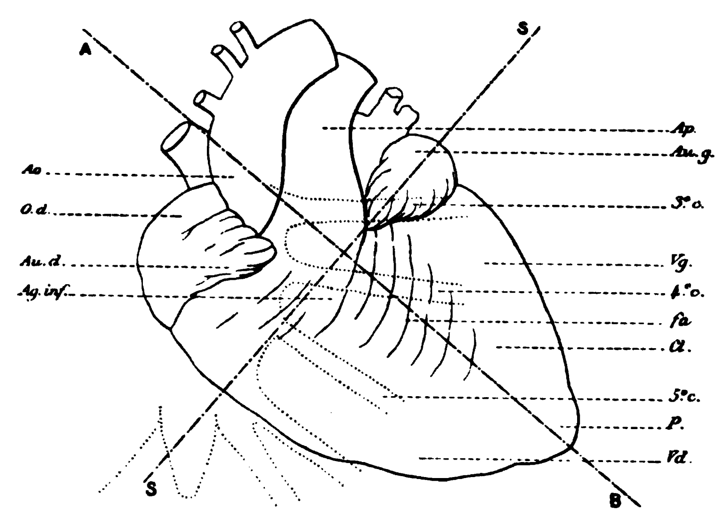


Fig. 1.

occupe, à gauche et en bas, c'est-à-dire au niveau de la pointe, un plan très superficiel, et se place, en haut et à droite, nettement en arrière du ventricule droit. Ce dernier semble donc s'enrouler pour ainsi dire autour de l'axe ventriculo-aortique, de droite à gauche et de bas en haut. Suivant que le ventricule droit ou le gauche seront hypertrophiés isolément, on verra le cœur entrer en rapport avec la paroi thoracique, tantôt par sa paroi ventriculaire droite, tantôt par la gauche.

La figure précédente, *schématique*, montre le cœur en place, et les rapports qu'affectent réciproquement entre eux,

l'aorte et l'artère pulmonaire d'une part, les deux ventricules de l'autre. Elle permet de voir comment la prédominance de l'hypertrophie sur l'un d'eux, amènera des modifications considérables dans les rapports du cœur avec la paroi thoracique.

Si, après avoir sectionné la pointe du cœur, perpendiculairement à son grand axe, et à mi-distance de la pointe au sillon auriculo-ventriculaire, on fait passer le couteau de la cavité ventriculaire gauche dans l'aorte, et si l'on pratique l'ouverture de ce canal ventriculo-aortique, en tournant le tranchant du couteau en avant, et en rasant pour ainsi dire l'attache ou bord antérieur de la cloison interventriculaire, on met à découvert la *région mitro-aortique*, qui fait le sujet de cette étude.

Nous désignerons donc sous le nom de région mitro-aortique l'ensemble du conduit formé par l'anneau sigmoïdien d'une part, par la grande valve mitrale et la cloison interventriculaire d'autre part. L'autonomie de cette région n'existe pas seulement au point de vue anatomique, comme nous espérons le démontrer. Elle est consacrée à la fois par l'action physiologique du cœur, et par le siège habituel de lésions variées. La région mitro-aortique représente en effet la partie supérieure du canal ventriculo-aortique, dont il est inutile de rappeler le rôle important dans la systole cardiaque; et, d'autre part, personne n'ignore l'extrême fréquence des altérations pathologiques de cette région, que ces altérations tirent leur origine de l'endartère ou du revêtement endocardique.

Les deux extrémités supérieure et inférieure de ce conduit mitro-aortique sont représentées par des lignes un peu conventionnelles, mais justifiées par la description qui suit. Du côté de l'aorte, la région s'arrête à une ligne circulaire passant par les éperons d'insertion des sigmoïdes : *ligne circonférentielle sus-sigmoïdienne*. Du côté de la pointe du cœur, elle s'arrête à une ligne également circulaire mais plus irrégulière, passant par le bord libre de la grande valve mitrale, les sommets des deux piliers, et divisant la cloison interven-

triculaire en deux parties à peu près égales : la partie supérieure seule contribuant à former les parois du canal mitro-aortique.

Pour bien étudier la région qui nous occupe, il est donc nécessaire d'ouvrir ce canal mitro-aortique comme nous l'avons dit plus haut. On s'aperçoit aussitôt qu'il comprend une portion membraneuse et une portion musculaire. Cette dernière, beaucoup moins étendue, est représentée par la moitié

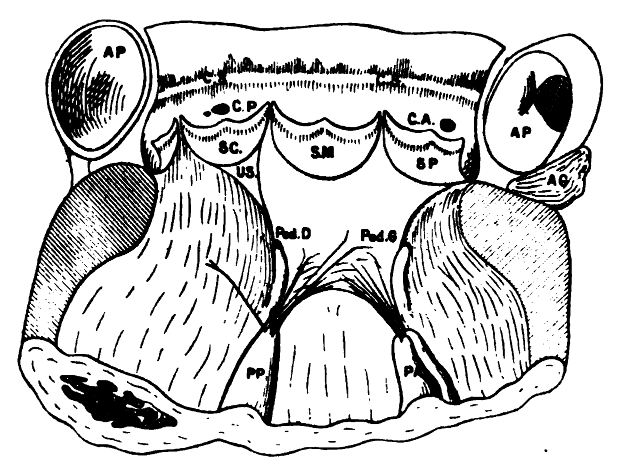


Fig. 2.

supérieure de la cloison, tandis que la partie membraneuse (anneau sigmoïdien, grande valve mitrale) constitue à vrai dire à elle seule la *région mitro-aortique*. De telle sorte que celle-ci est formée en réalité par un anneau complet, l'anneau sigmoïdien, dont le bord inférieur repose en partie sur la portion musculaire, c'est-à-dire sur le bord supérieur de la cloison interventriculaire et du ventricule gauche. Sur tout le reste de son étendue, le bord inférieur de l'anneau sigmoïdien se continue sans ligne de démarcation avec la grande valve mitrale, maintenue elle-même par les cordages aux deux piliers du ventricule gauche.

En jetant les yeux sur la figure précédente, on constate facilement que la région mitro-aortique est limitée du côté de l'aorte par la circonférence sus-sigmoïdienne, du côté du

ventricule par le bord libre de la grande valve mitrale, et latéralement, par des lignes reliant les deux sommets des piliers mitraux aux deux bords de l'aorte étalée et ouverte.

La région mitro-aortique comprend *trois zones* distinctes,

1° La zone supérieure ou *sigmoïdienne*, cylindrique sur le cœur non sectionné, formée par la paroi aortique supportant les valvules sigmoïdes, limitée en haut par la circonférence sus-sigmoïdienne, en bas par trois lignes courbes à convexité inférieure représentant les circonférences d'insertion des valvules aortiques.

2° La zone moyenne ou *mitro-auriculaire*, limitée en haut par les trois lignes courbes d'insertion des valvules sigmoïdes, en bas par une ligne transversale correspondant à la partie terminale des fibres musculaires venant de l'oreillette (*ligne d'insertion des fibres musculaires de l'oreillette gauche*). Cette ligne transversale, invisible et fictive sur la face aortique de la grande valve mitrale, devient très apparente quand on l'examine par la face auriculaire de cette même valve : on constate alors qu'elle correspond exactement à l'anneau auriculo-ventriculaire gauche.

3° La zone inférieure ou *grande valve mitrale*, qui se distingue de la précédente par son épaisseur moindre, et dont le bord libre donne attache aux cordages.

Nous étudierons successivement ces trois zones, au point de vue anatomique, en nous basant sur l'examen d'une centaine de cœurs.

I

Zone sigmoïdienne. — Cette zone, limitée comme nous l'avons dit, mesure sur un cœur normal 7 centimètres de circonférence. Elle sert de base d'implantation aux valvules sigmoïdes et porte les deux orifices des artères coronaires.

La zone sigmoïdienne est en rapport en avant avec la paroi postérieure de l'artère pulmonaire, latéralement avec le péricarde, en arrière avec le canal de Theile qui isole les deux pédicules artériels et veineux et que pour cette raison nous appelons *canal interpédiculaire*. Ce canal interpédi-

culaire forme entre les oreillettes et la paroi postérieure de l'aorte un petit cul-de-sac, variable de profondeur avec les individus et sur lequel nous reviendrons en étudiant les connexions propres à chaque valvule sigmoïde.

Description des sigmoïdes. — Les valvules sigmoïdes sont suspendues à l'origine de l'aorte, suivant la remarque de Winslow, comme trois nids de pigeon réunis en triangle. Chacune d'elles en effet forme avec la paroi de l'aorte un cul-de-sac, véritable nid, dont la cavité regarde vers la crosse aortique. Minces, flottantes et semi-transparentes, ces valvules sont limitées par deux bords : un bord adhérent qui décrit une demi-circonférence très régulière, à concavité supérieure, et un bord libre, mobile, transversal, dont la partie médiane un peu saillante le divise en deux portions curvilignes à concavité supérieure. Leur face aortique est lisse, concave; leur face mitrale ou inférieure est convexe, et paraît en général comme mamelonnée surtout vers sa partie supérieure et médiane. L'épaississement connu sous le nom de nodule d'Arantius correspond à la saillie médiane du bord libre. Les points de jonction de ce bord aux deux extrémités du bord adhérent constituent les cornes des valvules, saillies de consistance fibreuse, analogues aux nodules d'Arantius.

Ces valvules présentent une particularité intéressante à signaler. Sur la grande majorité des cœurs, on constate l'existence d'un épaississement plus ou moins apparent de la valvule sous la forme d'une saillie allongée réunissant le nodule d'Arantius aux deux cornes d'insertion. Cette ligne courbe, saillante, ou *ligne de renforcement*, limite avec le bord libre un espace de forme semi-lunaire au niveau duquel la trame de la valvule est très amincie. Ces zones semi-lunaires jouent un rôle important au moment de l'abaissement des sigmoïdes. Elles contribuent durant la diastole cardiaque à l'occlusion complète de l'orifice aortique : chaque semi-lune s'accolant alors par toute sa surface avec la semi-lune de la sigmoïde voisine.

Ces notions nous permettent d'expliquer différents états pathologiques. C'est en effet au niveau de ces semi-lunes que l'on observe les premières altérations dystrophiques.

C'est à leur niveau également, et surtout dans le voisinage des cornes d'insertion qu'apparaît tout d'abord cet état des valvules connu sous le nom d'état fenêtré ou réticulé. Mais d'autre part, l'adossement en surface des semilunes explique aussi comment cet état fenêtré, même assez prononcé, peut ne gêner en aucune façon l'occlusion parfaite de l'orifice aortique, et partant, ne pas donner lieu au souffle d'insuffisance. Ce souffle n'apparaîtra donc que si la déchirure valvulaire siège au-dessous de la ligne de renforcement.

C'est encore sur cette même ligne que les végétations granuleuses se développent et non sur le bord libre des sigmoïdes. Nous en avons observé trois cas démonstratifs. Le fait a d'ailleurs été consigné par un certain nombre d'auteurs (v. Lancereaux, *Clin. méd.*, p. 136 : granulations formant six petites guirlandes reliant les nodules d'Arantius aux cornes d'insertions valvulaires). On peut en déduire que ces végétations n'empêchent pas l'occlusion valvulaire, et que le bruit de souffle diastolique de cette sigmoïdite granuleuse ne se produit que plus tard, lorsque la cicatrisation a déterminé une rétraction valvulaire. Il nous suffit de renvoyer le lecteur aux observations cliniques.

Les artères coronaires prennent naissance ordinairement un peu au-dessous de la ligne sus-sigmoïdienne. Dans quelques cas cependant elles naissent un peu au-dessus, ainsi que nous en rapportons un exemple (voir obs. 18). Mais on est tenté d'admettre qu'il s'agit là d'une anomalie. Dans le voisinage immédiat de l'orifice coronarien postérieur, on trouve très souvent un ou même plusieurs petits orifices, origines d'artérioles qui se perdent sur les parois de l'oreillette droite et dans le tissu adipeux du sillon basal du cœur. Ces artérioles, décrites par les auteurs anciens sous le nom d'artères graisseuses, prennent parfois naissance sur le tronc même de la coronaire postérieure à une petite distance de l'aorte. D'après nos observations, ces artères supplémentaires sont un fait à peu près constant. Exceptionnellement, on les rencontre auprès de la coronaire gauche.

Sans insister davantage sur les anomalies de nombre et de siège des artères coronaires, il est de rè le que ces artères

sont au nombre de deux, la gauche ou antérieure, et la droite ou postérieure.

Or, l'examen d'un très grand nombre de cœurs nous a prouvé que *les orifices des coronaires correspondent toujours aux mêmes valvules sigmoïdes, et que l'une de celles-ci en est toujours privée.*

D'autre part, nous avons pu nous assurer à maintes reprises que *chaque valvule sigmoïde affecte avec les parties voisines des rapports constants.*

Ces remarques justifient les dénominations suivantes et nous obligent à décrire séparément les rapports des trois valvules sigmoïdes. C'est ainsi que nous distinguerons :

1° La *sigmoïde mitrale* qui présente cette particularité de n'être *jamais* en rapport avec un orifice coronarien ;

2° La *sigmoïde de la cloison*, en regard de laquelle se trouve toujours l'orifice de la coronaire postérieure (on remarque très souvent à ses côtés un petit orifice accessoire : artère supplémentaire, artère graisseuse) ;

3° La *sigmoïde de la paroi ventriculaire gauche*, toujours en rapport avec l'orifice de la coronaire antérieure présentant très rarement un orifice accessoire à ses côtés.

1° *Sigmoïde mitrale.* — La sigmoïde mitrale occupe invariablement un plan postérieur par rapport aux deux autres. Elle mérite bien le nom de mitrale puisque la paroi de l'aorte qui la supporte se continue à son niveau sans démarcation avec la grande valve mitrale. Située à hauteur de la base du cœur, si l'on enfonce une aiguille perpendiculairement à cet organe et d'avant en arrière, au niveau de la pointe de l'auricule gauche, on la traverse presque toujours en son milieu.

Sur un cœur ouvert, comme nous l'avons dit précédemment, on la voit nettement située sur l'axe médian de la région mitro-aortique partant du milieu du bord libre de la grande valve mitrale, légèrement déjetée vers la droite (par conséquent vers la gauche de la figure 2).

La sigmoïde mitrale n'est jamais, avons-nous dit, en rapport avec l'orifice d'une coronaire et ce fait s'explique facilement si on réfléchit que la circonférence d'insertion

repose tout entière sur la paroi aortique, et qu'elle ne présente de connexions qu'avec cette paroi, et aucune avec le muscle cardiaque. Il est donc plus naturel que les coronaires naissent dans le voisinage des deux autres valvules.

La corne droite de la sigmoïde mitrale siège sur une ligne verticale qui passerait par le milieu environ de la cloison interventriculaire. Elle est en rapport, en arrière, avec l'oreillette droite, un peu au-dessus de l'angle gauche formé par la réunion des deux valves principales de la tricuspide.

La corne gauche, au contraire, située un peu à gauche de la ligne axiale de la région mitro-aortique répond parfois à cette ligne même. Elle est à 2 centimètres en moyenne au-dessus de la ligne d'insertion des fibres auriculaires, c'est-à-dire de la limite supérieure de la grande valve mitrale, et elle correspond par sa face postérieure à l'oreillette gauche, à mi-chemin entre le pourtour du trou de Botal et l'orifice de l'auricule gauche.

Au niveau du sac valvulaire, la surface extérieure de l'aorte forme en arrière une saillie arrondie, sorte d'ampoule ou de sinus (Sappey). Cette ampoule est en contact avec un amas de tissu conjonctif lâche, qui unit la paroi postérieure de l'aorte à la paroi antérieure de l'oreillette gauche et à celle de l'oreillette droite ; mais les rapports sont d'ordinaire bien plus étendus avec l'oreillette gauche.

La partie supérieure de cette ampoule est presque toujours en rapport avec un cul-de-sac péricardique, dépendance du canal interpédiculaire, très variable de profondeur suivant les individus, tantôt à peine esquissé, tantôt se prolongeant en bas assez loin entre les fibres musculaires venues des oreillettes et la surface externe de l'aorte.

Il est en général facile d'effondrer avec le dos d'un scalpel le tissu connectif inter-aortico-auriculaire jusqu'au niveau de la ligne d'insertion des fibres auriculaires, où commence en réalité la zone de la grande valve mitrale. On peut étudier de cette façon la couche des fibres auriculaires. Adossées au sinus, elles forment un faisceau assez épais, dirigé d'abord obliquement, puis presque transversalement dans le voisinage de la ligne d'insertion, et s'étendant en

haut entre le trou de Botal et l'orifice de l'auricule gauche.

Enfin, nous avons parfois observé, en arrière de l'ampoule sinusienne, une artériole de volume variable, branche de la coronaire postérieure, suivant une direction perpendiculaire à celle de l'aorte : c'est l'artériole circum-aortique.

En résumé, la *sigmoïde mitrale présente des rapports directs avec les fibres musculaires émanant des deux oreillettes*. Elle est en rapport aussi avec le septum inter-auriculaire. Celui-ci en effet croise obliquement en arrière la sigmoïde mitrale et se dirige de bas en haut et de droite à gauche, en remontant jusqu'à la hauteur de l'ampoule sinusienne. Son obliquité est donc opposée à celle de l'axe mitro-aortique, ce qui explique pourquoi les fibres de l'oreillette gauche sont si obliques, parfois même transversales (fig. 3).

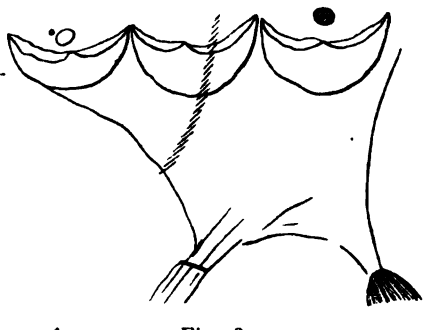


Fig. 3.

2° *Sigmoïde de la cloison*. — Sa corne antérieure a des rapports communs avec la corne antérieure de la sigmoïde de la paroi ventriculaire; de même sa corne postérieure est contiguë à la corne droite de la sigmoïde mitrale.

L'orifice de la coronaire postérieure et celui de l'artère supplémentaire ou de l'artère graisseuse, quand il existe, sont toujours placés à la partie supérieure de son nid valvulaire.

Sa circonférence d'insertion est en rapport avec l'aorte près de sa corne postérieure, tandis que par sa moitié antérieure elle entre en connexion avec les fibres musculaires de la cloison interventriculaire. Entre ses deux portions antérieure musculaire et postérieure aortique, la circonférence d'insertion forme l'un des trois côtés d'un espace triangulaire, dont les deux autres côtés, courbes également, sont représentés par le bord supérieur arrondi de la cloison inter-

ventriculaire et par le bord droit prolongé de la grande valve mitrale. Cet espace triangulaire ne contient ni paroi aortique, ni muscle ; il est formé par un simple adossement des deux endocardes du cœur gauche et du cœur droit. Plus ou moins étendu suivant les sujets, il est très visible par transparence. En raison de sa structure, il constitue un véritable point vulnérable, *undefended space* des Anglais. Du côté du ventricule droit, cet espace situé immédiatement au-dessous de l'orifice auriculo-ventriculaire correspond à l'angle antérieur gauche de jonction des deux valves principales de la tricuspide.

Le nid valvulaire est en rapport avec du tissu graisseux très dense, à droite de l'aorte et en arrière de l'artère pulmonaire. C'est au milieu de ce tissu cellulo-adipeux que chemine la coronaire droite dont la direction est d'abord presque perpendiculaire à la paroi aortique. L'amas cellulo-adipeux est toujours difficile à effondrer et ne peut qu'être disséqué. C'est là aussi que naissent toujours les premières branches collatérales de la coronaire droite, et parfois cette petite artériole que nous avons désignée sous le nom d'artériole circum aortique. Plus en avant et à gauche, le nid valvulaire est en rapport avec l'angle postérieur de l'infundibulum pulmonaire, à la hauteur de l'angle gauche de la tricuspide à son insertion auriculo-ventriculaire.

3° *Sigmoïde de la paroi ventriculaire gauche.* — On observe invariablement sur la paroi aortique qui fait face à cette sigmoïde l'orifice de l'artère coronaire gauche ou antérieure. Son nid valvulaire regarde directement à droite. Sa corne postérieure présente les mêmes rapports que la corne gauche de la sigmoïde mitrale. Sa corne antérieure est en rapport en avant avec la face postérieure de l'artère pulmonaire, au-dessous du nid valvulaire sigmoïdien postérieur de cette même artère. (Les sigmoïdes pulmonaires sont situées d'ordinaire à un travers de doigt au-dessus des sigmoïdes aortiques.)

La circonférence d'insertion de cette sigmoïde est en rapport dans sa moitié antérieure avec le bord supérieur de la paroi ventriculaire gauche, et termine à ce niveau la paroi

aortique; dans sa moitié postérieure, au contraire, cette paroi descend obliquement au delà de la circonférence d'insertion jusqu'à la limite supérieure de la grande valve mitrale, c'est-à-dire jusqu'à la hauteur de l'orifice auriculo-ventriculaire gauche, et il n'est pas rare de trouver à sa face postérieure une couche de fibres musculaires venues de l'oreillette gauche.

Le nid valvulaire présente avec l'artère coronaire gauche un rapport important. Celle-ci, née de la partie supérieure du nid valvulaire, descend sur une hauteur de un à un centimètre et demi, parallèlement à l'aorte vers le sillon auriculo-ventriculaire. De la coronaire antérieure naît presque aussitôt, suivant une direction oblique, la branche du sillon interauriculo-ventriculaire gauche.

Les rapports du nid valvulaire sont très différents suivant qu'on les examine en avant ou en arrière de la coronaire antérieure. La partie située en arrière est en rapport avec le péricarde du canal interpédiculaire et le cul-de-sac de profondeur variable décrit plus haut avec la sigmoïde mitrale. Très souvent, ce cul-de-sac péricardique envoie un diverticule assez petit pour ne laisser passer qu'un stylet, dans la direction de la coronaire antérieure et descendant en avant de la branche oblique auriculo-ventriculaire gauche. Il est limité en dessous par le tissu cellulaire inter-auriculo-aortique.

En avant de la coronaire antérieure, le péricarde a disparu, et le nid valvulaire aortique est adossé, mais sur un plan moins élevé, au nid sigmoïdien gauche de l'artère pulmonaire. La sigmoïde ventriculaire, comme la sigmoïde de la cloison, n'est donc en rapport avec les fibres musculaires du ventricule qu'à sa partie antérieure. Elle n'a que des connexions éloignées avec l'auricule.

Zone moyenne ou mitro-auriculaire. — Elle est entièrement formée par l'aorte prolongée à laquelle viennent s'adosser en arrière les fibres musculaires de l'oreillette. Cette zone est riche en vaisseaux, comme le démontrent les coupes et ces vaisseaux accompagnent les fibres musculaires de l'oreillette. La zone mitro-auriculaire n'existe qu'en arrière, sur l'aorte

non ouverte, et présente, par conséquent, l'aspect non d'un anneau complet mais d'une bande plus ou moins incurvée. L'aorte cesse, en effet, au pourtour même des moitiés antérieures des sigmoïdes de la cloison et de la paroi ventriculaire, tandis que le reste du bord inférieur de l'anneau sigmoïdien, moins la partie correspondant à l'*undefended space*, se continue par l'intermédiaire de la zone mitro-auriculaire jusqu'à la grande valve mitrale. Les fibres musculaires du ventricule gauche remontent toujours très haut entre la sigmoïde de la paroi ventriculaire gauche et la sigmoïde de la cloison. Elles sont là en contiguïté avec les fibres de la cloison prépondérantes au niveau de la sigmoïde de ce nom. La zone mitro-auriculaire n'est donc bien qu'une zone de transition entre la partie postérieure de l'aorte et la grande valve mitrale. Elle fait défaut en haut et à droite au niveau de l'*undefended space*.

Les fibres musculaires sont en général très obliques, parfois presque transversales; elles peuvent également affecter toutes les directions. On les écarte assez facilement de la partie postérieure de l'aorte avec le dos d'un scalpel; mais on se trouve toujours arrêté au niveau de leur ligne d'insertion. Cette dernière est presque constamment marquée, à l'état normal, par un léger épaississement; elle correspond, du côté de l'oreillette, à la ligne de séparation de l'oreillette et du ventricule gauches, c'est-à-dire à l'anneau auriculo-ventriculaire gauche, et du côté de l'aorte, à l'origine de la zone mitrale (grande valve mitrale).

La ligne d'insertion n'est pas toujours rectiligne, ni la limite obligée des fibres de l'oreillette gauche; sur beaucoup de sujets, on voit nettement par transparence de petits pinceaux de fibres musculaires descendre plus bas encore vers les piliers; mais, en général, leur zone d'insertion ne nous a pas paru varier d'une largeur de plus de 2 millimètres. Parfois, on distingue par transparence, en regardant du côté de l'oreillette, de petits vaisseaux très ténus qui accompagnent ces faisceaux musculaires et s'arrêtent avec eux.

Cette ligne d'insertion, avons-nous dit, correspond exactement à l'origine de la zone de la grande valve mitrale. Et

cette origine, du côté de l'aorte, serait indiquée par une ligne fictive allant rejoindre les deux points d'attache latéraux de la grande valve. Ces deux points d'attache, légèrement épaissis, forment deux véritables pédicules, dont l'un, le plus fort, celui de la cloison interventriculaire, s'insère sur cette dernière au-dessous de l'*undefended space*, l'autre, sur la paroi ventriculaire gauche. Tous deux correspondent à l'anneau auriculo-ventriculaire dont ils occupent le plan circulaire prolongé. La ligne d'insertion nous a paru mesurer normalement 3 centimètres ou un peu au-dessous, dimensions prises d'un pédicule à l'autre. Notons encore que les fibres musculaires sont plus denses au niveau des deux pédicules, surtout de celui de la cloison. C'est aussi de ce côté que, d'ordinaire nous avons trouvé une vascularisation plus intense. Le fait est d'autant plus compréhensible qu'on est plus rapproché de l'origine de la coronaire postérieure et de ses collatérales, et que les fibres musculaires y sont plus nombreuses. Nous verrons plus loin les détails histologiques.

Grande valve mitrale. — Elle forme une sorte de cloison mobile qui permet de faire du ventricule gauche, tantôt une dépendance de l'oreillette gauche (diastole), tantôt une partie constituante du conduit ventriculo-aortique (systole). Elle a la forme d'un trapèze dont la base est formée par la ligne d'insertion des fibres auriculaires, ou ligne bipédiculaire. Les deux extrémités de cette base sont franchement épaissies et l'endocarde se réfléchit au niveau des deux pédicules de la grande valve mitrale.

La hauteur moyenne de la grande valve est de 20 à 25 millimètres. Vue par sa face artérielle, cette grande valve présente les insertions des cordages tendineux venus des deux piliers. Du pilier postérieur part presque constamment un cordage épais et qui va s'insérer à la partie médiane de la valve mitrale en s'étalant pour se terminer dans la région qui avoisine le pédicule ventriculaire gauche. De même, du pilier antérieur, part un cordage symétrique dirigé en sens inverse vers le pédicule de la cloison. Les autres cordages tendineux s'insèrent sur tout le pourtour de la face aortique de la mitrale en formant de légers épaississements à leur

insertion, et sont d'autant plus grêles qu'on se rapproche du bord libre de la mitrale.

Souvent, on voit partir de chaque pilier un cordage grêle dont l'extrémité se porte exactement à la rencontre du cordage opposé en passant sous le bord inférieur de la mitrale, et en formant une sorte d'arc, l'*arc sous-mitral*, que l'on fait apparaître très nettement sur la plupart des cœurs en écartant les deux piliers. De même il est très fréquent de constater une sorte de tendon aberrant né du pilier postérieur et qui, de là, gagne la cloison interventriculaire à 1 ou 2 centimètres du pédicule droit de la mitrale. Ce tendon est parfois si long et placé si transversalement qu'il devient la cause d'un bruit particulier, bruit de guimbarde (voir Observation du tendon aberrant, Huchard, *Rev. méd.*).

Du côté de l'oreillette, la surface de la grande valve mitrale est lisse et se continue avec la cavité de l'oreillette gauche sans autre limite que l'anneau auriculo-ventriculaire lui-même.

En résumé, la région mitro-aortique comprend l'anneau sigmoïdien dont l'extrémité inférieure finit en avant sur la cloison et la paroi du ventricule gauche, et en arrière se continue par l'intermédiaire de la zone mitro-auriculaire avec la grande valve mitrale.

L'anatomie descriptive de cette région mitro-aortique plaide en faveur de son individualité. Il nous reste à examiner si les déductions tirées de son étude histologique sont favorables à cette idée.

(A suivre.)

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

L'Infanticide, par **P. Brouardel**, professeur de Médecine légale et Doyen de la Faculté de Médecine de Paris. 1 vol. in-8° de 402 pages. 1897. J.-B. Baillière, éditeur.

M. le professeur Brouardel vient d'ajouter à la série de ses magistrales publications de médecine légale un nouveau livre sur l'infanticide. Ce genre de crime intéresse particulièrement les médecins experts, car, ainsi que le fait remarquer M. Brouardel, c'est dans les expertises provoquées par les infanticides que leur réputation peut être le plus souvent compromise. Cela tient à ce que l'opinion publique s'émeut, se passionne plus facilement sur ce crime que sur tout autre dans tous les pays. Dans de pareilles expertises la moindre infraction aux règles de la prudence, un défaut de méthode, une précision ou une rigueur insuffisante dans les recherches sont véhémentement imputés et reprochés au médecin légiste pendant le cours des débats en assises.

M. Brouardel rappelle dans sa préface les préceptes qu'il ne cesse de formuler au cours de son enseignement à la Morgue. Il recommande au médecin chargé de faire un rapport de s'en tenir aux termes du procès-verbal de l'autopsie pour laquelle il a été commis.

« L'expert n'a pas une opinion à formuler; il doit fournir une démonstration, il ne doit la baser que sur les lésions par lui constatées... L'affirmation que veut le juge est : *Il est démontré ou il n'est pas démontré par les lésions constatées que tel ou tel acte a été ou n'a pas été accompli.* Quand il n'est pas *absolument prouvé* par les lésions, par les recherches anatomiques, que tel crime a été exécuté, l'expert doit répondre : *Il n'est pas démontré que...*

« Il appartient au juge d'utiliser les autres preuves fournies par les témoignages, les aveux, etc. l'expert n'a pas à les connaître et, s'il les connaît, n'a pas à en tenir compte.

Toute cette préface serait à citer, car les devoirs du médecin légiste, la conduite dont il ne doit jamais s'écarter y sont tracés de main de maître et avec cette lucidité qui rend la lecture des œuvres de M. Brouardel si claire et si agréable, n'eût-on affaire qu'à un simple rapport ou à un procès-verbal d'autopsie.

L'ouvrage lui-même comprend deux parties. Dans la première, M. Brouardel passe en revue les différentes questions médico-légales relatives à l'enfant et à la mère. L'enfant est-il né à terme, est-il né vivant, combien de temps l'enfant a-t-il vécu, et quelle est la cause de la mort : autant de chapitres, où les différentes réponses que l'expert est exposé à faire, sont tour à tour étudiées.

Nous mentionnerons seulement, au cours de cette rapide analyse, le chapitre intitulé : l'enfant est-il né vivant, où M. Brouardel passe en

revue successivement les causes de mort, avant le travail dans le sein de la mère, et de mort pendant le travail, soit par cessation prématurée de la respiration placentaire, ou asphyxie par procidence du cordon, par compression de la tête ou par hémorrhagie.

Les preuves que l'enfant a respiré, quand la mort a eu lieu après la naissance, sont l'objet d'une discussion approfondie. Signalons en passant les épreuves radiographiques faites par M. Bordas et qui montrent que les rayons de Rœntgen traversent un poumon qui a respiré et ne traversent pas un poumon qui n'a pas respiré. Mais cet ingénieux procédé ne saurait être comparé à celui qui est basé sur le poids spécifique des poumons.

Les questions médico-légales relatives à l'état de la mère portent sur les points suivants : Telle femme est-elle accouchée, et à quelle époque est-elle accouchée. La femme peut-elle ignorer qu'elle est enceinte, peut-elle accoucher sans le savoir?

Un point particulièrement intéressant est celui où M. Brouardel envisage le point suivant : Une femme qui accouche peut-elle être prise, au moment de son accouchement, d'un délire passager qui provoque des impulsions homicides dont elle est inconsciente?

Indépendamment des cas de manie puerpérale, ou d'accouchement chez une femme folle ou atteinte d'une grande névrose, jamais, à l'hôpital ou en ville, alors que l'accouchement ne présente rien de clandestin, un médecin n'a cité un cas de ces accès de délire homicide. Cette thèse repose sur trois faits réunis par Marée et reproduits dans l'ouvrage que nous analysons. Mais la lecture de ces trois observations n'entraîne nullement la conviction que les infanticides dont il s'agit aient été commis dans un moment d'inconscience. M. Brouardel conclut donc avec raison que cette forme particulière de folie, invoquée parfois par la défense, n'existe pas.

Un troisième chapitre technique est consacré à l'examen des taches formées par le méconium, les matières fécales, l'enduit fœtal, les liquides de l'accouchement.

La seconde partie de l'ouvrage contient des observations et des expertises médico-légales dont la plus grande partie est due à M. Brouardel et constitue une lecture des plus instructives et de très grand intérêt. Le lecteur y trouvera en particulier une étude sur la détermination de l'époque de la naissance et de la mort d'un nouveau-né par la méthode entomologique, qui, dans les mains de M. Mégnin, a donné des résultats précis et jusqu'à présent toujours corroborés.

Tel est, rapidement résumé, le plan de cet exposé magistral. Venant après cette série d'ouvrages considérables intitulés : Les asphyxies, la mort subite, la pendaison, la strangulation, la suffocation, la submersion, l'étude sur les explosifs, il donne la mesure de la puissance de travail, de l'activité intellectuelle et de la science approfondie du professeur de Médecine légale de la Faculté de Médecine de Paris. R. Wurtz.

Nouvelles recherches sur la réaction spécifique d'immunité des vibrions cholériques dans l'organisme et dans les tubes à essai, par **R. Pfeiffer** et **W. Kolle.** (Centralbl. f. Bakter., n° 4-5, t. XX, p. 129.)

Dans un mémoire récent, Pfeiffer et Vagedes (voir l'analyse de ce travail dans les *Arch. de méd. exp.*, 1896, t. VIII, n° 4, p. 542) ont montré qu'on peut appliquer au diagnostic du vibrion cholérique le pouvoir agglutinant qu'exerce sur les bacilles le sérum anticholérique. Dans ce nouveau travail Pfeiffer et Kolle prouvent qu'on peut se servir de cette réaction caractéristique pour doser la virulence d'une culture de bacilles cholériques, la réaction agglutinante étant d'autant plus aisée à obtenir que la culture est moins virulente. Ainsi il leur a suffi de la dose de 0cc,000003 du sérum anticholérique qu'ils avaient à leur disposition pour obtenir la réaction agglutinante dans une culture de vibrions ayant perdu leur virulence, tandis qu'il fallait élever la dose à 0cc,001 du même sérum pour obtenir l'agglutination de bacilles virulents,

Le sérum normal possède aussi un pouvoir agglutinant vis-à-vis des vibrions cholériques, mais à un bien plus faible degré que le sérum anticholérique. Il a fallu aux auteurs 0cc,15 de sérum normal pour obtenir la réaction dans une culture non virulente et 0cc,2 du même sérum dans une culture virulente.

Pfeiffer et Kolle ont ensuite répété ces expériences en employant du sérum qu'ils prenaient à des hommes qui avaient été immunisés cinq mois auparavant au moyen d'injections répétées de vibrions cholériques vivants et morts. Ils ont constaté que ce sérum avait encore des propriétés curatives et qu'il dissolvait les bacilles, bien qu'assez lentement, lorsqu'on l'injectait mélangé à une culture virulente de choléra dans le péritoine de cobayes.

En revanche ce sérum, mélangé à la même culture virulente de choléra, ne possédait plus vis-à-vis de ces bacilles la propriété agglutinante qu'à un si faible degré, qu'on obtenait les mêmes résultats avec la même dose de sérum normal. Les expériences faites par les auteurs ont montré combien des vibrions cholériques ayant perdu leur virulence sont plus sensibles au pouvoir agglutinant du sérum anticholérique que des vibrions virulents; et cependant, pour obtenir la réaction caractéristique il fallait employer une aussi forte dose de ce sérum humain avec les vibrions non virulents qu'avec ceux qui avaient conservé toute leur virulence. Ce sérum, qui avait en partie conservé des propriétés curatives et le pouvoir de dissoudre les bacilles, avait donc complètement perdu son pouvoir agglutinant.

Les auteurs en concluent qu'il existe au moins deux substances spécifiques immunisantes contre le choléra. Elles paraissent bien différentes l'une de l'autre et peuvent être séparées. H. Bourges.

Le Gérant : M. Masson.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU CHAMPIGNON DU MUGUET

PAR

M. le Dr TEISSIER

Chef de clinique médicale,
Moniteur au laboratoire de pathologie expérimentale et comparée.

Parmi les champignons dont le rôle en pathologie humaine semble devenir plus grand qu'on ne le pouvait tout d'abord prévoir, il n'en est pas actuellement qui, plus que le champignon du muguet, mérite de retenir l'attention.

Avant l'année 1839, époque à laquelle Langenbeck démontra sa présence dans la stomatite crémeuse, ce parasite n'était guère considéré que comme un saprophyte; depuis, et durant le même temps que l'on décrivait les formes cliniques et anatomiques du muguet, nous apprenions à connaître les caractères morphologiques, les propriétés biologiques et le rôle pathogène de son champignon. Dans ces dernières années notamment, de nombreux et intéressants travaux ont été publiés, parmi lesquels il convient de citer ceux de Klemperer, d'Audry, de Laurent, de Roux et Linossier, de Charrin et d'Ostrowsky.

Si, malgré toutes ces recherches, les limites du champignon du muguet dans le règne végétal sont encore mal déterminées, si de ce fait il possède une synonymie par trop riche et assurément gênante, il est actuellement pos-

sible grâce aux progrès accomplis dans l'étude biologique de ce champignon, d'interpréter d'une façon plus logique les traits caractéristiques de sa vie pathogène ou saprophytique.

Vers la fin de l'année de 1894, nous avons eu l'occasion d'observer une angine pseudo-membraneuse survenue chez une femme syphilitique, avec présence exclusive dans l'exsudat des formes levures du muguet[1].

Nous avions fait alors quelques recherches qui nous avaient permis de confirmer les observations de Roux et de Vallat sur la présence du champignon du muguet dans l'atmosphère des salles d'hôpital, les observations de Potain, sur sa présence à l'état saprophyte et sous sa forme globulo-filamenteuse dans la bouche normale des malades hospitalisés.

Depuis lors, nous avons entrepris au laboratoire de pathologie expérimentale une série d'expériences, ayant pour but l'étude de la morphologie du champignon du muguet envisagé dans des conditions variables de culture. L'interprétation que soulèvent ces expériences, confirmatives ou infirmatives de certaines données récentes, nous paraissant présenter un certain intérêt théorique et quelques applications pratiques; nous croyons devoir en consigner ici les résultats.

Les caractères morphologiques du champignon du muguet sont présentement déterminés d'une façon précise. Ce parasite comporte deux formes adultes, la forme filamenteuse, la forme levure comparable à celle de la levure de bière (spore des anciens observateurs), toutes deux méritant le nom de *mycélium*, car toutes deux sont susceptibles de produire de véritables spores. Le plus souvent ces deux formes existent associées dans des proportions variables, les levures se trouvant renfermées plus ou moins dans un feutrage de filaments; la forme levure toutefois peut dans certains cas exister isolément; il n'en est pas de même de la forme filamenteuse.

1. Teissier, *Arch. de méd. exp.*, 1er mars 1895.

Cette forme levure paraît être du reste, comme Roux et Linossier l'ont écrit, la forme végétative normale, celle qui s'adapte le plus facilement aux conditions ambiantes, celle qui dans les milieux de culture s'accommode le mieux des éléments de nutrition les plus divers. Les filaments n'apparaissent qu'à titre d'organe fonctionnel au fur et à mesure de la complication chimique du milieu.

Lorsque le champignon du muguet est cultivé sur des milieux nutritifs appropriés, il peut revêtir encore d'autres aspects. Grawitz avait désigné sous le nom de formes durables, Roux et Linossier avaient décrit sous le nom de chlamydospores, des cellules globuleuses spéciales, qu'ils considèrent comme étant des organes de reproduction sporulée. Dans les cultures anciennes, vieillies (comme dans les vieilles cultures des mycolevures, Duclaux), les éléments cellulaires prennent une apparence kystique, qui semble être une forme d'involution.

Le champignon du muguet se cultive sur tous les milieux nutritifs usités dans les laboratoires, quelle que soit la réaction de ces milieux nutritifs (Audry, Roux et Linossier, Charrin et Ostrowsky) ; c'est là une notion bien établie, qui ne saurait toutefois infirmer, comme on l'avait cru tout d'abord, les idées de Gubler sur les conditions pathogéniques de la stomatite crémeuse. Pour certains bactériologistes, les milieux acides conviendraient mieux au champignon, lorsque ce dernier se trouve en concurrence vitale ; à ce titre la gélatine au bouillon de touraillon à 1/100 gênant le développement des autres microbes permet d'obtenir d'emblée des cultures pures, d'une grande puissance végétale. Que les milieux acides puissent convenir au champignon du muguet, cela n'a pas lieu de nous étonner, si nous nous en rapportons aux propriétés biologiques, reconnues aux champignons en général. Les champignons en effet à l'inverse de la plupart des bactéries s'accommodent mal des milieux alcalins et beaucoup mieux des milieux acides ; certaines bactéries peuvent il est vrai végéter très bien en présence d'un léger excès d'acide (b. du lait bleu). Les mêmes auteurs (Roux et Linossier, notamment) pensent que le milieu alcalin serait

plus favorable pour les cultures du champignon semé à l'état de pureté.

Les remarquables expériences de Roux et de Linossier nous ont donné des renseignements très précis sur les variations morphologiques du muguet, selon les conditions physiques ou chimiques du développement. Déjà avant eux, Plaut avait montré que la forme mycélienne apparaissait surtout avec les températures élevées, Plaut et Audry nous avaient appris que l'état solide ou liquide du milieu nutritif pouvait modifier la forme du champignon.

Dans leurs expériences, Roux et Linossier ont donné la préférence aux milieux nutritifs liquides, se basant sur ce fait que le champignon du muguet se développe à peu près exclusivement sous sa forme levure sur les milieux nutritifs solides, et présente une indifférence remarquable vis-à-vis des conditions qui provoquent le plus facilement sa filamentisation. Ils admettent cependant que le muguet peut être quelquefois filamenteux hors des milieux liquides, ou globuleux hors des milieux solides. Ils ont reconnu que les milieux sucrés ou fortement azotés, que la rareté de l'air favorise la mycélisation, tandis que les milieux extrêmement nutritifs favorisent la production des cellules de levure.

Les milieux liquides provoquant la filamentation sont à mon avis justiciables des mêmes reproches que les milieux solides engendrant la forme levure. Ils ont le tort plus grand de ne pas offrir des conditions de végétabilité parfaite. Le parasite du muguet est très avide d'oxygène, il est très strictement aérobie; or cet oxygène fait défaut dans les milieux liquides, où le champignon ne forme pas de voile mycodermique et reste submergé donnant naissance à des filaments d'autant plus longs, que le développement se fait au fond d'une couche de liquide plus épaisse.

Dans leurs milieux liquides, Roux et Linossier avaient recherché les effets de l'addition de certains acides ou de certaines bases sur les cultures du champignon du muguet. Ils avaient ainsi noté l'influence favorable de l'acide lactique qu'ils considéraient comme plus utilisable que l'acide acétique ou que l'acide sulfurique. Une acidité faible n'avait,

d'après eux, aucune action sur la forme du muguet; il y avait seulement tendance à la filamentation dès que la végétation se trouvait entravée, l'excès d'acide agissant là comme une substance toxique, qui, même à dose n'arrêtant pas le développement du muguet, provoque l'apparition des filaments. Une quantité faible d'alcalin (moins de 1 à 2 p. 100 par litre de milieu nutritif) donnait une activité plus grande à la culture, dans laquelle on trouvait surtout la forme levure; une proportion plus grande déterminait par contre un léger retard dans le développement, puis, si on abandonnait la culture à elle-même, on voyait l'alcalinité du milieu se saturer en partie, et le champignon croître alors plus vite.

Contrairement à Roux et à Linossier, nous avons utilisé de préférence les milieux solides qui réalisent mieux les conditions de la vie végétative normale du champignon du muguet, et permettent avant tout le contact de l'air. Nos expériences ne sont donc pas comparables aux expériences de Roux et de Linossier; la différence même des milieux nutritifs suffit à expliquer les résultats en grande partie différents que nous avons obtenus.

Culture sur milieux nutritifs solides : gélose peptonisée, acidifiée ou alcalinisée. Variations dans l'aspect des cultures et dans la forme du champignon; modifications apportées au milieu nutritif. Interprétation de ces modifications.

Les tubes de *gélose acide* étaient préparés de la façon suivante : 20 cc. en moyenne de gélose stérilisée maintenue liquide, étaient versés dans un tube à essai, puis additionnés d'une ou deux gouttes d'un acide quelconque, et de quelques gouttes de teinture de tournesol. Les acides utilisés furent l'*acide lactique*, dont Roux et Linossier avaient déjà indiqué l'action favorable et dont on connaît le rôle dans le développement de la stomatite crémeuse, l'*acide acétique*, l'*acide formique* au 1/10, favorable d'une façon générale à la culture de tous les végétaux, puis des acides minéraux, tel que les *acides sulfurique, chlorhydrique* et *azotique*. Une

lactique se modifiait au bout de vingt-quatre heures ou de quarante-huit heures. En certains points la coloration *rouge* devenait vineuse, puis se transformait franchement *en bleu*, et rapidement l'aspect de la culture se modifiait, la couche lisse et humide faisait place successivement à des soulèvements d'abord verruqueux, puis plissés, recroquevillés, qui ne tardaient pas à se réunir et à recouvrir toute la surface de la gélose. Cette transformation du milieu et de la culture ne s'observait pas sur les tubes de gélose acidifiée par l'acide sulfurique; elle s'observait tardivement avec l'acide chlorhydrique, très rapidement avec l'acide acétique (dans les vingt-quatre heures). Les cultures additionnées d'acide formique se décoloraient même complètement au bout de quelques jours. Ce plissement secondaire de la culture n'était jamais, il est vrai, aussi prononcé que dans les cultures alcalines d'emblée.

Or ces différents aspects des cultures correspondaient à des différences non moins précises de la forme du champignon du muguet.

Sur gélose acide tant que la réaction restait la même, on ne trouvait exclusivement que la forme levure normale ou devenue kystique; dès que la culture devenait alcaline, des filaments courts puis longs apparaissaient au niveau des parties plissées. Sur gélose alcaline la forme filamenteuse était très prédominante mais non exclusive, quelques levures paraissaient se développer.

L'aspect lisse, humide des cultures sur milieux acides ressortait donc *à la forme levure;* la *forme filamenteuse* répondait à l'aspect plissé des cultures sur milieux alcalins.

Sur les milieux nutritifs additionnés de phtaléine, les résultats furent moins appréciables, la phtaléine entravant la végétation du champignon du muguet. Sur gélose acide restée transparente, la forme levure, mais une levure volumineuse, était à peu près exclusive, la réaction restait la même, l'aspect plissé ne se produisait pas; on n'observait du reste un peu plus tard que quelques filaments courts mélangés. Sur gélose alcaline devenue rose, des colonies arrondies (en grains de millet), grisâtres, à peine plissées, apparais-

saient composées de filaments très longs et de quelques levures peu nombreuses, géantes. Dans l'un comme dans l'autre cas, la culture était plus facilement entravée par un moindre excès d'acide ou d'alcali (surtout de potasse), elle vieillissait plus vite et l'on retrouvait rapidement les formes kystiques. Sur gélose simple additionnée de phtaléine et offrant une réaction neutre, la forme levure était encore prédominante, mais les levures étaient de petit volume.

S'il est vrai, comme on l'admet actuellement, que la forme levure réponde aux conditions les plus favorables de culture, nous pouvons conclure des observations précédentes que les milieux nutritifs solides et acides conviennent mieux au champignon du muguet que les milieux solides alcalins. Il en paraît ainsi, car la culture en gélose alcaline s'épuise plus rapidement, et l'ensemencement sur gélose peptonisée simple du champignon, issu de la gélose alcaline, donne une culture moins abondante, que l'ensemencement du champignon provenant de la gélose acide. Il y a plus; les cultures âgées de plusieurs jours provenant de gélose alcalinisée avec un léger excès de bicarbonate de soude en solution à 5 p. 100, ne donnent plus de résultats sur gélose simple, fait qui tendrait à confirmer l'efficacité thérapeutique des alcalins dans le traitement du muguet. Il semble en dernier lieu que l'on doive considérer la levure comme la forme la plus résistante, car dans les cultures avec excès d'acide comme dans celles renfermant un excès d'alcalin et où la végétation se trouve entravée, c'est la forme levure, devenue il est vrai kystique, que l'on rencontre le plus longtemps. Dans les cultures dans le vide (Ostrowsky), c'est encore la forme levure qui paraît résister le plus et il en va de même sur la gélatine à la partie profonde du trait de piqûre.

Les modifications morphologiques qui se produisent sur gélose acide ou sur gélose alcaline, sont secondaires et liées étroitement à la réaction de ces milieux de culture, elles durent autant qu'elles, elles disparaissent sitôt que le champignon est transplanté. Le passage sur gélose alcaline du champignon cultivé sur gélose acide (même après des ensemencements en série sur gélose acide), donne la forme fila-

menteuse; peut-être, il est vrai, celle-ci apparaît-elle un peu plus tardivement; le passage sur gélose acide, du champignon semé en série sur gélose alcaline, donne la forme levure exclusive. Si, lorsque la réaction de la gélose acide se modifie, on enlève autant que possible la culture aux points devenus bleus, la culture reprend, mal assurément, mais selon le type filamenteux; elle offre par conséquent l'aspect plissé ou verruqueux. Il est à remarquer toutefois que le passage sur gélose peptonisée simple, du champignon provenant de la gélose acide ou de la gélose alcaline, donne au début plus de levures dans le premier cas, plus de filaments dans le second.

Les modifications morphologiques d'une culture ou d'un micro-organisme dues à l'état physique ou à la composition chimique du milieu nutritif ont été plusieurs fois observées. Si, dans les conditions ordinaires, ces variations sont assez limitées, elles peuvent parfois être considérables (le bacille pyocyanique; Charrin). Wasserzug à donné au micrococcus prodigiosus la forme bacillaire en le cultivant en milieu acide directement ou après chauffage à 50°; il a communiqué de même la forme filamenteuse au B. pyocyanique. Bouchard, Chauveau, Arloing, Roger ont observé des faits du même genre pour d'autres microbes.

Nous avons dit plus haut que contrairement, à Roux et à Linossier, nous n'avions pas observé sur milieux de culture solides que le champignon du muguet ait tendance à neutraliser la réaction alcaline du milieu nutritif. Nos expériences montrent en effet que bien au contraire les milieux à réaction acide prennent une réaction alcaline, que ceux à réaction neutre ou faiblement alcaline, ne perdent nullement l'alcalinité, qu'on retrouve le plus souvent accentuée. Cette conclusion nous semble du reste plus d'accord avec les faits. Nous savons en effet que si les organismes anaérobies laissent généralement acides les milieux de culture, les aérobies rendent la plupart du temps les milieux alcalins parce qu'ils traitent à fond les acides organiques.

Les notions qui résultent de ces cultures en milieux solides acides et alcalins sont en réalité comparables aux résultats

mentionnés par Roux et Linossier et Ostrowsky dans les tableaux qu'ils ont dressés de la forme du muguet selon les divers milieux. C'est ainsi que dans le tableau de Roux et Linossier, dans celui d'Ostrowsky, nous voyons que les milieux qui donnent naissance à la forme levure exclusive sont les milieux à réaction acide, tels : la tomate crue, le citron ou la gélatine touraillon, etc., etc.

La réaction acide d'un milieu nutritif solide favorise donc le développement de la forme levure, et la réaction alcaline de ce milieu, la forme filamenteuse. Nous n'admettons pas cependant que là se trouve la seule raison de ces déterminations morphologiques; d'autres conditions plus complexes, comme nous le verrons plus loin et encore mal déterminées peuvent avoir des conséquences analogues. N'avons-nous pas constaté la présence de formes levures exclusives chez une femme syphilitique, et chez un homme atteint de cirrhose atrophique, et dont la bouche ne présentait ni sécheresse, ni réaction acide.

Ce résultat obtenu, il nous fallait trouver la raison de la transformation de la gélose acide en gélose alcaline, sous l'influence du développement du muguet. Nous avons eu recours à notre ami le docteur Guinochet qui a bien voulu nous faire l'analyse de plusieurs tubes de culture de champignon de muguet, semés sur gélose acidifiée par l'addition d'acide lactique ou d'acide acétique dans les proportions déjà indiquées. Ces tubes de culture, après plusieurs jours, avaient subi la transformation complète, leur réaction était devenue nettement alcaline. Il fut reconnu que *les tubes bleuis devaient leur alcalinité au carbonate d'ammoniaque*. « En effet, le contenu de ces tubes chauffé avec précaution de façon à émettre de la vapeur d'eau, celle-ci bleuissait légèrement le papier de tournesol sensible, ce qui indiquait la présence d'un sel ammoniacal volatil. De plus, ce contenu même fut additionné de solution de potasse caustique étendue et froide, puis, placé dans un appareil à titrer l'ammoniaque à froid en présence de 5 cc. d'acide chlorhydrique filtré. Après trois jours d'exposition, un nouveau titrage de cet acide, à la baryte, a montré qu'une légère fraction avait été neutralisée,

fraction correspondant à $0^{gr},00065$ d'ammoniaque. L'acide carbonique ne put, à cause des trop faibles proportions, être nettement caractérisé.

La formation d'ammoniaque aux dépens des milieux de cultures renfermant, comme la gélose peptonisée, des substances azotées, n'a pas lieu de nous étonner. Il nous suffira de rappeler les expériences de Charrin sur le b. pyocyanique : parmi les produits dus à la vie de ce bacille, le carbonate d'ammoniaque est un des principaux. Le B. prodigiosus donne dans ses cultures de l'ammoniaque et des composés ammoniacaux. Perdrix a montré que la culture de la b. charbonneuse en présence de l'oxygène transformait la matière azotée du bouillon de viande, du sérum, en ammoniaque libre ou combinée.

Quant à l'influence de la production du carbonate d'ammoniaque sur l'apparition de la forme filamenteuse dans des cultures qui tout d'abord ne renfermaient que des formes levures, elle s'explique : 1° par l'alcalinité donnée à la gélose ; 2° par la présence même de ce sel ammoniacal. Roux et Linossier ont montré en effet que les sels ammoniacaux favorisaient la filamentisation[1].

Cultures sur milieux nutritifs liquides; bouillon peptonisé acidifié ou alcalinisé; variations moins nettes dans l'aspect des cultures et la forme du champignon; modifications plus tardives du milieu de culture. Interprétation de ces différences par l'absence de l'oxygène; expériences à l'appui du rôle de cet oxygène.

Ces milieux nutritifs liquides étaient préparés dans les mêmes conditions que les milieux solides. Nous avions ainsi

1. On a voulu à une certaine époque rapprocher le champignon du muguet de la levure de bière : il pouvait dès lors être intéressant de rechercher comment se comporterait cette levure semée dans des conditions identiques. Nous avons pu nous rendre compte qu'elle subissait comme le champignon du muguet, selon la réaction alcaline ou acide du milieu, des modifications morphologiques identiques, et pouvait alcaliniser les milieux préalablement acides. Cette alcalinisation s'opérait très rapidement pour les tubes de gélose acidifiée par l'acide acétique ou l'acide lactique; l'aspect plissé de la culture était toutefois moins prononcé pendant un certain temps, les filaments restent assez longtemps très courts.

des tubes de bouillon *rouges* et *bleus*, et comme témoins, des tubes de bouillon simple offrant une réaction neutre ou légèrement alcaline. Les résultats obtenus ont été les suivants.

Sur bouillon simple, la culture, quelle que soit son origine, est assez rapidement abondante, la filamentisation est très marquée. Dès les premières vingt-quatre heures, on constate la présence de filaments courts et longs, et de quelques levures d'où semblent partir des prolongements filamenteux. Au bout de deux à trois jours, la culture forme au fond du tube à essai un abondant dépôt.

Sur bouillon acide la culture est plus rapide que sur bouillon alcalin. Dans les premières vingt-quatre heures, on observe plus de levures que de filaments, puis, ceux-ci finissent bientôt par l'emporter. Sur bouillon alcalin, la culture paraît moins abondante que sur bouillon acide ; la filamentisation est toutefois plus complète que sur bouillon simple.

Les milieux nutritifs acides *ne sont pas alcalinisés*; il n'y a donc vraisemblablement pas de formation de carbonate d'ammoniaque.

Toutefois, il nous a paru que sur bouillon simple la réaction légèrement alcaline s'accentuait plutôt, comme en pourrait témoigner l'expérience suivante : Deux tubes de bouillon de préparation identique et de même légèrement alcalinisés étaient mis à l'étuve à 37°, un seul tube était ensemencé avec le champignon du muguet ; la réaction de ces deux bouillons était recherchée tous les jours; au bout de trois ou quatre jours environ, la réaction alcaline du bouillon ensemencé était plus marquée.

Sur les cultures vieilles de bouillon (datant de 1 mois) on constate la présence de longs filaments qui mal colorés ne forment plus guère que des gaines vides contenant quelques grains réfringents ; les levures résistent mieux et se colorent bien ; les filaments ne tardent pas du reste à disparaître à peu près complètement alors, que les levures sont encore nettement visibles.

Sur bouillon glycériné, la végétation est très pauvre. L'addition des alcalins au bouillon (surtout des solutions

de bicarbonate de soude et de potasse nous a paru plus nuisible à la végétation que sur milieu gélosé.

Le champignon du muguet ne cultive pas dans une solution de bicarbonate de soude à 5 p. 100.

Il résulte en résumé de ces expériences sur milieux liquides que si la culture acide favorise plutôt encore la forme levure, et la culture alcaline la forme filamenteuse, cette dernière prédomine rapidement.

Nous avons pensé que la différence de ces résultats selon la nature liquide ou solide des milieux, pouvait s'expliquer par la *présence ou l'absence d'oxygène.* Nous avons dit plus haut, que la submersion dans un milieu liquide était une condition défavorable de culture parce que l'oxygène faisait défaut. Le champignon du muguet ne faisant pas de voile mycodermique reste au fond, où il forme un abondant dépôt.

Nous avons alors ensemencé profondément par piqûre des tubes de gélose, du genre de ceux qui servent aux cultures des microbes anaérobies. Cette gélose était acidifiée par l'addition d'acide acétique ou d'acide lactique ou alcalinisée par une solution de soude ou de bicarbonate de soude. Sitôt ensemencé, le tube était liquéfié dans sa partie supérieure pour effacer le trou de la piqûre. La culture, qui s'opérait rapidement en surface, se faisait à peine en profondeur. Sur milieu acide, on observait l'aspect lisse, gras habituel, correspondant à la forme levure exclusive; au bout de quarante-huit heures, l'alcalinisation du milieu était obtenue, le tube devenait bleu et la culture se plissait, mais cette alcalinisation existait seulement près de la surface, dans une profondeur de cinq à six mill. environ. Plus profondément, le tube restait rouge et on trouvait à ce niveau des filaments et des levures. Sur la gélose alcaline, la surface se plissait au contraire très rapidement, et cet aspect plissé répondait à la présence prédominante de nombreux et longs filaments.

Cette nécessité de l'oxygène nous fut prouvée en second lieu par l'expérience suivante. Des tubes de gélose acide à surface inclinée et renfermant à la partie inférieure une quantité d'eau de condensation plus abondante que de coutume étaient semés de champignon du muguet et mis à

l'étuve à 37°. Or dès le lendemain, alors que la portion de gélose qui se trouvait au-dessus du liquide de condensation devenait bleue, la partie répondant au liquide au fond duquel cependant se trouvaient d'abondants filaments et des levures, restait rouge ; cet aspect persistait jusqu'à l'évaporation du liquide de condensation. Une troisième preuve nous fut donnée enfin par les ensemencements sur milieux liquides. Au lieu de placer le bouillon en couche épaisse dans un tube à essai, nous avons utilisé des flacons d'Erlenmeyer où l'épaisseur du bouillon ne dépassait pas 2 millimètres et où la culture venant rapidement à la surface, se trouvait en contact suffisant avec l'oxygène. Or sur bouillon acide ainsi préparé, *l'alcalinisation* s'opère rapidement, au bout de 48 heures environ ; *et aux levures tout d'abord exclusives s'associent, dès l'apparition de la réaction alcaline, de nombreux filaments.* Sur bouillon alcalin, la forme filamenteuse fut comme, sur gélose alcaline, très nettement prédominante.

Ces trois ordres de preuves démontrent, nous semble-t-il, d'une façon absolue l'utilité de l'oxygène dans le développement du champignon du muguet, et les variations de ce développement.

Cultures sur carottes cuites.

Les ensemencements sur carottes cuites présentant dès le début une réaction légèrement acide, donnent lieu, pour les premiers jours tout au moins, à une culture lisse, blanchâtre, glacée, correspondant presque exclusivement à la forme levure, mais, assez rapidement, apparaissent des filaments. Ces filaments se développaient plus vite, étaient plus longs lorsque la semence provenait d'une culture alcaline ; à ce moment, la réaction acide de la carotte examinée au niveau même de la culture nous a paru sensiblement neutralisée.

Les cultures sur carottes développaient une odeur de fermentation alcoolique très nette qu'on n'observait pas sur les carottes non ensemencées, conservées comme témoins.

Cultures sur gélatine.

Le développement est toujours tardif et peu abondant, comme Roux et Linossier l'avaient observé. Le long du trait

de piqûre apparaissent de petites colonies d'un blanc crémeux qui au bout d'un certain temps sont composées à peu près exclusivement de levures.

Cultures sur gélose lactosée; sur le lait; rôle favorisant de certaines associations microbiennes.

Après avoir démontré l'influence de l'addition d'une acide organique ou minéral sur le développement du muguet cultivé à la surface d'un milieu nutritif solide, il n'était pas sans intérêt de rechercher si la fermentation microbienne, susceptible d'acidifier un milieu nutritif donné, n'entraînerait pas les mêmes résultats. Nous avons pour cela utilisé les tubes de gélose lactosée et tournesolée de Wurtz, et le lait.

Le B. coli faisant fermenter la lactose, ce bacille servit a ensemencer plusieurs tubes de gélose lactosée de Wurtz et lorsque le virage au rouge de ce tube était opéré (ce qui se faisait dans un délai de 24 à 48 h.), on grattait autant que possible avec un couteau de platine la surface ensemencée de la gélose. Sur cette surface ainsi traitée, on semait le champignon du muguet, qui très rapidement se développait, donnant naissance à une culture lisse, unie, humide, composée exclusivement de levures. Deux à trois jours après, le virage au bleu se faisait de nouveau, grâce à la production de carbonate d'ammoniaque.

Nous avons semé d'autre part du B. subtilis sur de la gélose tournesolée alcalinisée. La gélose ayant viré au rouge, nous avons gratté comme précédemment la surface de la gélose ensemencée; nous avons obtenu encore le même aspect lisse de la culture, et la présence exclusive de levures; ultérieurement l'alcalinisation de ce milieu s'opérait et les filaments apparaissaient.

Dans le lait stérilisé et non coagulé renfermé en couche assez épaisse dans des tubes à essai, nous avons semé du B. coli, du St. p. aureus, du B. subtilis. Le champignon du muguet était semé en même temps, ou après la coagulation déterminée par le B. coli ou le B. subtilis.

Le St. p. aureus n'entraînant pas la coagulation du lait, le

champignon du muguet ne se développait guère mieux dans le lait semé de staphylocoques, que dans le lait ordinaire. Lorsque le lait était semé avec le B. coli et le B. subtilis, la culture de champignon formée de quelques levures et de filaments courts était dans le début peu abondante, mais, le développement devenait très rapide dès que la coagulation du lait se produisait; on remarquait alors la présence de nombreuses levures et de filaments. Lorsque le champignon était semé, la coagulation déjà opérée, le développement se faisait très rapidement et d'une façon prédominante sous la forme levure tout au moins à la partie supérieure de la culture. On trouvait alors enfermées dans des grumeaux de lait, et parfois dans des globules de graisse, de petites levures. La réaction acide du milieu de culture persistait, en raison sans doute du développement du B. coli et du B. subtilis, développement qui se faisait très abondamment à côté du champignon du muguet.

Lorsque la coagulation était opérée, non plus par ensemencement microbien, mais par l'addition d'acide lactique, les phénomènes observés étaient identiques, mais la réaction acide disparaissait à la surface ou au voisinage de la surface; elle persistait dans la profondeur. Le champignon du muguet neutralise donc plus facilement, dans un milieu de culture liquide, l'acidité due à un acide organique que celle déterminée par la fermentation microbienne.

Le lait préalablement alcalinisé par l'addition de quelques gouttes d'une solution de soude à 1 p. 1000, ou de bicarbonate de soude, à 5 p. 100 donne lieu à un développement peu abondant, plus abondant toutefois que le lait ordinaire.

Les expériences sur gélose lactosée et dans le lait, nous ont permis de constater que, conformément à l'opinion de Roux et de Linossier, le champignon du muguet ne faisait nullement fermenter la lactose. Ces auteurs ont montré en effet que la lactose n'est pas utilisable pour le champignon du muguet qui pousse mal dans le lait. Ostrowsky admet cependant que cette fermentation se produit à la longue. « Un tube de lait, dit-il, ensemencé avec le muguet s'est caillé au bout de 21 jours; le petit-lait filtré et traité par une

solution faible de perchlorure de fer, a donné la réaction caractéristique de l'acide lactique. » Je ne sais pour ma part à quoi attribuer cette coagulation du lait, mais tous les ensemencements que nous avons faits avec des champignons de muguet d'origines diverses, et cultivés sur milieux différents, tubes de gélose lactosée de Wurtz, lait, n'ont jamais provoqué la fermentation de la lactose. Les tubes de gélose lactosée ne viraient pas au bleu; le lait ne se coagulait pas. Des tubes de lait conservés durant plus de deux mois ne présentèrent aucune trace de coagulation.

Applications de ces faits aux données cliniques.

Les observations précédentes me paraissent comporter plus qu'un intérêt théorique ; d'une part, en effet, elles peuvent nous permettre d'expliquer certaines variations morphologiques du champignon du muguet devenu pathogène, d'autre part, elles légitiment dans une certaine mesure les idées de Gubler sur les conditions étiologiques primordiales de la stomatite crémeuse, et, confirment certaines données pathogéniques restées encore hypothétiques, malgré leur grande vraisemblance.

La réaction acide de la bouche précède, comme l'avait indiqué Gubler, l'apparition du muguet. Lorsqu'on examine ce muguet au début, alors qu'il n'y a sur la langue que quelques petits points blancs discrets, et lorsque le malade accuse à peine de la sécheresse buccale, cette réaction acide est très nette; à ce moment, ce qui domine, c'est la forme levure avec quelques filaments courts. Archambault a décrit à la surface de la muqueuse malade le développement *initial* de ce qu'on appelait alors les spores. Plus tard le muguet prenant de l'extension et devenant confluent, la filamentisation s'accentue, on trouve alors la *forme globulo-filamenteuse;* mais les levures sont toujours plus abondantes à la surface et les filaments à la profondeur. A ce moment, la réaction générale est acide, dans certains cas cependant, nous avons pu trouver, en plusieurs points, une réaction alcaline; c'est là, il est vrai, une constatation fort délicate et justiciable de nombreuses causes d'erreurs.

Dans le *muguet dermique profond*, Parrot avait noté que les couches superficielles contiennent plutôt des levures, que les couches profondes renferment plutôt des filaments. Dans le muguet *gastrique*[1], le même auteur avait montré que les glandes détruites dans leurs parties superficielles et dont les culs-de-sac étaient considérablement distendus, ressemblaient à des calebasses *pleines de spores*.

L'acidité buccale ou gastrique tend donc vraisemblablement à favoriser dans les débuts le développement des formes levures ; la présence des filaments dans la profondeur, se peut expliquer par l'absence d'oxygène, et par l'alcalinité du sang.

Cette alcalinité du sang permet de comprendre du reste pourquoi, dans les injections intra-vasculaires du champignon chez les animaux, la forme filamenteuse se développe seule. Heller a montré que la filamentisation dans les cavités vasculaires n'est pas un phénomène cadavérique.

Les faits cliniques ne sont sans doute pas absolument comparables aux faits expérimentaux les conditions sont beaucoup plus complexes. Ce qui se passe dans le milieu buccal ne peut être comparé d'une façon absolue à ce qui se passe dans un tube de gélose : il faut tenir compte des fermentations multiples qui tiennent tant au séjour prolongé des aliments. dont la déglutition est devenue difficile, qu'à la présence des saprophytes multiples.

La réaction acide ne suffit donc probablement pas à expliquer tous les faits, mais elle joue certainement, comme l'avait établi Gübler, un rôle important. Nous savons toutefois, d'après une observation de Brocq (développement du muguet sur un sujet sain), et d'après celles que nous avons rapportées nous-mêmes dans ces archives, que le muguet peut se développer en dehors de toute sécheresse buccale, en dehors de toute acidité du milieu buccal.

L'existence habituelle de cette acidité est prouvée suffisamment par l'efficacité des alcalins dans le traitement du muguet ; cette efficacité est cliniquement démontrée, et nous

1. Parrot, *De l'Athrepsie*, p. 238.

paraît confirmée par nos expériences, ainsi bien que par celles de Roux et Linossier.

Nous avons vu en effet que les ensemencements sur milieux fortement alcalinisés restaient toujours très pauvres, et que, le plus souvent, l'ensemencement sur gélose peptonisée simple, de cultures provenant de milieux additionnés de quelques gouttes de bicarbonate de soude en solution à 5 pour 100, restait négatif. Nous avons vu qu'il en était de même lorsque l'ensemencement se faisait dans la solution de bicarbonate de soude, employée isolément comme milieu de culture. Roux et Linossier admettaient, d'après leurs expériences en milieux *liquides*, que l'alcalinité de ces milieux favorisant plutôt le développement de formes levures, diminuait l'adhérence du champignon, rendait ainsi sa résistance moindre aux lavages de la bouche. Nos expériences, nous ont montré que l'alcalinisation du milieu nutritif *solide*, loin de diminuer cette adhérence, l'exagère. Il en résulte que le traitement alcalin agit directement en entravant la végétation du champignon.

On sait d'autre part que la stomatite crémeuse se développe surtout chez des cachectiques, chez les vieillards soumis à l'alimentation lactée, chez les enfants naissants, dont le lait est la nourriture exclusive. L'expérimentation montre que le lait est un mauvais milieu de culture pour le champignon du muguet; il faut donc qu'il subisse durant la stase intra-buccale des modifications telles qu'il puisse être transformé en substance utilisable par les parasites; il faut qu'il y ait fermentation. Or, cette fermentation, favorisée soit par le mauvais entretien des biberons, ou par la malpropreté de la bouche, par l'absence de salive et par la stase alimentaire, relève vraisemblablement, disait-on, de l'action des nombreux saprophytes qui séjournent dans la bouche et dont le rôle est facilité par toutes ces conditions antérieures. Nos expériences montrent la réalité de cette action microbienne dont l'effet est de produire de l'acide lactique et même de l'acide butyrique comme Quinquaud l'avait indiqué pour le muguet buccal.

Expériences sur les animaux.

Le champignon du muguet détermine en général chez l'homme une lésion locale ; exceptionnellement, il est infectant (observation de Schmorl).

Grawitz, Klemperer, Roux et Linossier, Charrin et Ostrowsky, ont pu reproduire, chez l'animal, une mycose généralisée ou localisée. Comme ces expérimentateurs, nous avons déterminé des abcès chez le lapin ou chez le cobaye par injections sous-cutanées; de même que Charrin et Ostrowsky, jamais nous n'avons pu reproduire, par ce procédé, de mycose généralisée. Comme Grawitz, nous avons obtenu des péritonites séro-purulentes avec fausses membranes fibrineuses, épaisses.

Nous avons fait, d'autre part, des injections intra-pleurales, dont nous croyons devoir mentionner brièvement les résultats, n'ayant pas trouvé d'expériences analogues dans les travaux qui nous ont précédé.

Plusieurs cobayes furent inoculés avec des cultures de champignons obtenues sur gélose acide ou alcaline, et âgées d'environ quatre jours; 2 cc. de la culture diluée dans du bouillon étaient introduits dans la plèvre droite. Tous les cobayes succombaient dans un délai de quatre à six jours après avoir rapidement donné des signes de malaise, se blottissant dans un coin de la cage, les poils hérissés, mais sans avoir présenté de diarrhée marquée. Les lésions furent identiques; la plèvre, le péricarde, le péritoine présentèrent les marques d'une notable inflammation. Le champignon du muguet fut retrouvé dans les séreuses, dans le sang du cœur, dans la rate et, à deux reprises, dans le foie.

Voici résumés les résultats de quelques-unes de ces expériences :

COBAYE A. (femelle pleine). — Inoculation de 2 cc. de culture du muguet, dans la plèvre droite ; mort au bout de quatre jours.

Autopsie. — Dans les deux plèvres et dans le péricarde, sérosité sanguinolente ; sur la plèvre viscérale et pariétale, fausses membranes jaunâtres épaisses, plus ou moins étendues, formées en certains points de

grains ressemblant beaucoup à des granulations actinomycosiques. Sur le foie, granulations jaunâtres, sérosité sanguinolente moins abondante dans le péritoine, injection vasculaire de l'intestin. Rien d'apparent pour les autres organes. Le fœtus contenu dans l'utérus ne présentait aucune lésion; nous n'y avons pas constaté par les cultures la présence du champignon.

L'examen microscopique et les cultures ont démontré la présence, à l'état de pureté, du champignon du muguet, dans la sérosité pleuro-péricardique, dans les fausses membranes, dans le sang de la rate, du foie, du cœur. Il s'agissait surtout de la forme filamenteuse associée à quelques levures.

COBAYE B. (femelle). — Inoculation de 2 cc. de culture de muguet dans plèvre droite; Mort en six jours.

Autopsie. — Lésions pleuro-péricardiques et péritonéales; sérosité sanguinolente et fausses membranes de même apparence que précédemment.

Rien d'apparent dans aucun viscère.

Examen microscopique et cultures positifs pour le sang du cœur, le sang de la rate, les sérosités pleuro-péritonéales.

COBAYE C. (mâle). — Inoculation dans la plèvre droite de 2 cc. de culture de muguet; mort en cinq jours.

Autopsie. — Lésions pleuro-péricardiques moins accentuées; sérosité péritonéale peu abondante. Rien d'apparent dans les viscères.

Examens et ensemencements positifs. — Foie, rate et sérosité.

Injections intra-veineuses. — Grawitz n'admettait pas que le muguet pût se développer dans le sang de lapin, invoquant, pour expliquer cette absence de végétation dans l'appareil circulatoire, plusieurs facteurs: alcalinité du sang et des tissus, mouvement du sang, élévation de la température, insuffisance d'oxygène, action des cellules normales, vivantes [1]

Cette opinion était erronée, comme en ont témoigné les expériences de Klemperer, de Grasset, de Charrin et Ostrowsky.

Si le champignon du muguet ne peut réaliser à l'aide des sécrétions microbiennes des lésions viscérales généralisantes, il peut pénétrer dans l'appareil circulatoire et déterminer les conséquences de l'embolie.

Les expériences que nous avons faites chez le lapin, ont confirmé les résultats des expérimentateurs précités. L'injection intra-veineuse de cultures de muguet entraîne le développement d'une mycose généralisée, avec lésions prédo-

minantes dans le rein, le foie et la rate. Dans tous ces organes, on constate la présence d'un feutrage inextricable de filaments, car, quelle que soit la forme sous laquelle le champignon est injecté dans le sang, on le retrouve toujours sous sa forme filamenteuse. Nous ne saurions, sans redite, énumérer ces expériences; nous voulons seulement relater celles que nous avions faites en vue d'apprécier les variations de virulence des deux formes, levure ou filament. Les inoculations intra-veineuses furent faites à une série de six lapins; trois furent injectés avec la forme levure exclusive provenant de milieu resté acide et trois avec la forme filamenteuse provenant de milieu alcalin. Les résultats obtenus ont été constants.

Les lapins inoculés avec la forme levure, mouraient plus rapidement (dans un délai de trois à quatre jours) et présentaient des lésions aussi accentuées et aussi généralisées que les lapins inoculés avec la forme filamenteuse qui succombaient seulement cinq ou six jours après l'injection. Dans les deux cas, on ne trouvait que des filaments mycéliens volumineux; le champignon végétait donc réellement, mais en formant exclusivement des filaments. La diarrhée nous a paru plus abondante chez les lapins injectés avec la forme levure.

Conclusions.

La gélose peptonisée, acidifiée ou alcalinisée permet d'obtenir des cultures de champignon du muguet également abondantes. Un excès d'acide (surtout l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique), un excès d'alcali (principalement l'ammoniaque, la potasse) arrêtent ou entravent la végétation.

La réaction acide ou alcaline de la gélose impose à la culture du muguet un aspect essentiellement différent. La culture sur milieu acide est lisse, humide, non adhérente, la culture sur milieu alcalin se plisse, se fripe, est très adhérente.

Les aspects divers de cultures correspondent à des différences morphologiques du champignon. Les milieux acides sont composés exclusivement de formes levures, les cultures

alcalines sont composées pour la plus grande part de filaments formant mycélisation. La forme levure paraît être la forme la plus résistante du champignon.

Le développement du champignon sur gélose acide, entraîne l'alcalinisation de ce milieu nutritif. La forme levure subit alors une certaine filamentisation, et en même temps que le tube rouge vire au bleu, la culture se plisse, devient plus sèche et plus adhérente.

Cette alcalinisation très rapide pour les milieux acidifiés avec les acides, acétique, formique et lactique, ne se produit pas avec l'acide sulfurique, ou se produit tardivement avec l'acide chlorhydrique. Elle est due à la formation du carbonate d'ammoniaque.

Cette transformation ne s'opère qu'en présence de l'air, comme en témoignent les expériences sur milieux liquides.

La levure de la bière subit les mêmes métamorphoses et provoque la même alcalinisation du milieu nutritif.

Ces résultats s'obtiennent également par symbiose microbienne aboutissant à la fermentation acide du milieu nutritif; mais dans ce cas l'alcalinisation du milieu acide ne se produit pas.

Le champignon du muguet ne fait pas fermenter la lactose.

Ces données expérimentales sont applicables à la clinique.

L'expérimentation permet d'admettre l'activité pathogène plus grande des formes levures.

II

LA TUBERCULOSE HUMAINE CHEZ LE PIGEON

RECHERCHES SUR LA LOCALISATION DU BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN DANS L'ORGANISME DE CET OISEAU

Par M. Jules AUCLAIR

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

En 1888, M. Hip. Martin [1] publiait dans la *Revue de la Tuberculose* le résultat de ses recherches sur l'inoculation du tubercule humain à certains oiseaux. Il démontrait que les poules ne prennent pas la tuberculose de l'homme et conservent toutefois pendant longtemps des bacilles de Koch dans leur organisme. Plusieurs poules inoculées et sacrifiées cinquante-deux jours, quatre mois, six mois et sept mois et demi après l'infection, furent trouvées indemnes de toute lésion tuberculeuse, et pourtant le sang de ces poules injecté à des cobayes fit éclore la tuberculose chez plusieurs d'entre eux.

En 1893, A. Gärtner [2] reprit ces dernières recherches; il obtint des résultats confirmant les conclusions de M. H. Martin. Cinquante et quatre-vingts jours après l'inoculation de bacilles tuberculeux humains à des poules, il trouvait encore des bacilles de Koch dans le sang de ces oiseaux.

Ces données nous ont conduit à rechercher si le pigeon

1. H. Martin, Recherches ayant pour but de prouver qu'après un séjour variable dans un organisme réfractaire, les microbes tuberculeux peuvent conserver encore à des degrés divers leurs propriétés infectieuses. (In *Revue de la Tuberculose*, année 1888, p. 362 et s.)

2. A. Gartner, Ueber die Erblichkeit der Tuberculose. (*Zeitschrift für Hygiene*, 13e vol., p. 175 et 176.)

comme la poule était réfractaire à la tuberculose humaine, et dans ce cas, en quel organe se localisait le bacille et la durée approximative de son séjour.

I

Le 14 octobre 1895, un pigeon reçoit dans le péritoine 1 cc. d'une dilution assez forte de bacilles tuberculeux humains dans l'eau stérilisée; la culture sur bouillon d'où provenaient ces bacilles était âgée de 2 mois.

Du 14 octobre au 4 janvier 1896, l'animal ne change pas de poids. A cette dernière date, nouvelle inoculation de tuberculose humaine, dans les mêmes conditions.

Le 21 janvier 1896, le pigeon meurt. Tous les organes sont examinés avec soin; nulle trace de lésions tuberculeuses.

Le 10 janvier 1896, deux pigeons sont inoculés dans le péritoine avec 1 cc. chacun d'une forte dilution de bacilles tuberculeux humains dans l'eau stérilisée. Culture sur bouillon de pommes de terre remontant à deux mois.

10 février 1896, un des pigeons meurt; pas de lésions tuberculeuses à l'autopsie, ni au point d'inoculation, ni dans les autres organes.

9 avril 1896, mort du deuxième pigeon inoculé le 10 février; aucune lésion tuberculeuse à l'autopsie.

Voilà donc trois pigeons inoculés avec des bacilles tuberculeux humains et mourant tous les trois, respectivement un mois, deux mois et trois mois et demi après l'inoculation, mais sans qu'on puisse trouver de lésions tuberculeuses.

II

Le 20 mars 1895, un pigeon recevait dans le péritoine un demi-cc. d'une forte dilution, dans l'eau stérilisée, de bacilles tuberculeux humains. Six jours après l'inoculation, le pigeon était sacrifié et trois cobayes furent inoculés dans le péritoine, de la façon suivante :

Un premier cobaye recevait 4 cc. du sang de pigeon ;

Un deuxième, un fragment du poumon préalablement écrasé et dilué dans l'eau stérilisée;

Un troisième, un fragment du foie traité de la même façon.

Cette expérience fut sans résultat pour le sujet qui nous occupe; les trois cobayes inoculés moururent l'un en onze jours, l'autre en vingt-huit jours, le troisième en trente-cinq jours. Aucune lésion tuberculeuse ne fut retrouvée à l'autopsie. Ce qui prouve, ainsi que l'avait constaté du reste M. Hip. Martin, que le sang ou les sucs organiques d'un animal sont toxiques pour un autre, en injection intra-péritonéale du moins.

Le 13 mai 1895, une deuxième expérience fut instituée. Deux pigeons reçurent dans le péritoine, chacun 1 cc. d'une très forte dilution de bacilles tuberculeux humains, dont la culture en bouillon remontait à un mois.

Dans cette seconde expérience, comme dans la première, nous nous étions assuré de la virulence des bacilles employés, en en inoculant une dose, beaucoup moins considérable du reste, à un cobaye. Dans les deux cas, le cobaye mourait d'une tuberculose généralisée environ un mois après l'infection.

Sept jours après l'inoculation de la tuberculose à nos pigeons, l'un d'eux fut sacrifié, et avec ses organes, nous inoculâmes trois cobayes, dans les conditions suivantes:

Un cobaye recevait par la voie péritonéale 6 cc. de sang;

Un deuxième recevait, par la même voie, la plus grande partie du foie préalablement écrasé et dilué dans de l'eau stérilisée;

Le troisième enfin était inoculé dans le péritoine avec la pulpe des poumons écrasée et diluée dans l'eau stérilisée.

Le 19 octobre 1895, cinq mois après l'inoculation, le cobaye, qui avait reçu la pulpe du poumon, mourait. A l'autopsie, tous les organes étaient sains, sauf le grand épiploon qui renfermait trois ganglions caséeux du volume d'un pois. Des frottis sur lamelle faits avec la substance caséeuse déce lèrent des bacilles tuberculeux en assez grand nombre.

Le cobaye inoculé avec la pulpe du foie mourait dix mois après l'injection. A l'autopsie nous constations de la broncho-

pneumonie des deux sommets du poumon; le foie présentait des masses jaunâtres, abcédées, dont une volumineuse adhérente en arrière à la paroi costale; on voyait en outre sur le foie de fines granulations grisâtres; la rate était notablement augmentée de volume, elle présentait des granulations semblables à celles du foie, dont quelques-unes volumineuses étaient abcédées.

Le contenu de toutes ces granulations spléniques ou hépatiques fut examiné avec soin; il n'y avait pas de bacilles de Koch. Ensemencé sur agar, il donna des cultures de pseudo-tuberculose.

Quant au cobaye qui avait été inoculé avec le sang, il était encore bien portant plus d'un an après l'inoculation.

Le deuxième pigeon inoculé avec de la tuberculose humaine fut sacrifié quatorze jours après l'infection; ses organes furent inoculés à trois cobayes dans des conditions absolument identiques à celles que nous venons de relater, avec cette différence que la quantité de sang inoculée au premier cobaye fut de 3 cc. seulement, au lieu de 6 cc.

Neuf mois plus tard, le cobaye inoculé avec la pulpe du poumon succombait. L'autopsie démontra qu'il n'y avait nulle part trace de tuberculose; l'animal était mort, d'infection secondaire dont l'agent était un microcoque trouvé à l'état de pureté, dans l'exsudat péricardique.

A quelques jours de là, le cobaye inoculé avec la pulpe du foie mourait également. Les poumons étaient un peu congestionnés, mais sans tuberculose. Tous les autres organes étaient sains, sauf le testicule droit, qui était gros, bosselé et caséeux à la coupe; le caséum examiné par frottis contenait des bacilles tuberculeux en assez grand nombre.

Le cobaye inoculé avec le sang était encore vivant plus d'un an après, et l'examen le plus attentif ne permettait pas de constater la moindre lésion tuberculeuse.

Ces faits prouvent que les bacilles tuberculeux humains peuvent vivre dans l'organisme des pigeons, pendant au moins quatorze jours, sans que ceux-ci présentent de lésions tuberculeuses; ce résultat avait été bien vu par M. Hip. Martin chez les poules, et pour une durée beaucoup plus longue.

En second lieu, ils tendent à démontrer que la localisation des bacilles se fait de préférence dans les organes, foie ou poumon, puisque nous n'en avons jamais rencontré dans le sang. Ce résultat est un peu différent de celui auquel était arrivé M. Hip. Martin, mais cela peut tenir à ce que nous n'avons pas inoculé une quantité de sang suffisante.

Une troisième conclusion se dégage de nos expériences : l'extrême lenteur d'évolution de la tuberculose provoquée par l'inoculation des organes bacillifères des pigeons, et aussi leur manque de généralisation. Chez nos deux cobayes, les lésions furent tantôt une tuberculose ganglionnaire épiploïque, tantôt une tuberculose du testicule; tuberculose locale en somme dans les deux cas.

A quoi tient la bénignité de ces lésions tuberculeuses exclusivement locales?

Peut-être au petit nombre de bacilles tuberculeux introduits dans l'organisme du cobaye, peut-être à un affaiblissement momentané de leur virulence, du fait de leur séjour dans les organes du pigeon. Gärtner[1], qui avait observé le même fait, à la suite de l'inoculation à des cobayes de sang de poules infectées de tuberculose humaine, invoque ces deux hypothèses sans pouvoir trancher la question dans un sens ou dans l'autre.

Nous conclurons donc:

I. — Les pigeons inoculés, par la voie péritonéale, avec des bacilles tuberculeux humains, meurent, mais sans lésions tuberculeuses.

II. — Ils peuvent garder dans leur organisme des bacilles tuberculeux virulents, quatorze jours au moins après l'infection.

III. — Ces bacilles tuberculeux se localisent de préférence dans les organes : poumons et foie; nous n'en avons jamais rencontré dans le sang.

IV. — Les lésions déterminées chez le cobaye par l'injection de ces bacilles ont eu une évolution lente et ont produit exclusivement des tuberculoses locales.

1. A. Gartner, *loco citato*.

III

L'EMPHYSÈME INTERSTITIEL

DES SOUS-MUQUEUSES ET DES SOUS-SÉREUSES

ET SA REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE [1]

Par le Dr **Alfred-L. DUPRAZ**

Privat-docent à la Faculté de médecine de Genève.

(TRAVAIL DE L'INSTITUT PATHOLOGIQUE DE GENÈVE)

L'emphysème sous-muqueux et sous-séreux est déjà connu depuis longtemps, et plusieurs auteurs ont décrit les kystes à contenu gazeux qui se forment quelquefois pendant la vie dans différents organes (estomac, intestin, vessie et vagin). Les premiers cas en ont été signalés chez l'homme, par Duvernoy, au siècle dernier, et chez le porc, par Mayer, de Bonn, en 1815.

La connaissance de l'anatomie pathologique de cette affection a fait de grands progrès depuis les recherches de Winkel, en 1871. Quelques travaux de ces dernières années (Bang, Chiari, etc.) ont complété ces données, pendant que d'autres (Eisenlohr, Camargo) ont fait entrevoir de plus la cause probable — microbienne — de la malade.

Si l'accord existe sur les lésions anatomiques, du moins pour les traits principaux, « la cause réelle du processus et le mode de production du gaz sont encore parfaitement ob-

1. Communications préalables :
Revue médicale de la Suisse Romande, 1896, n° 2. — Comptes rendus du IIe Congrès International de gynécologie et d'obstétrique à Genève, en septembre 1896.

scurs » (Winands). Le travail le plus complet, celui d'Eisenlohr, ne donne pas de résultats probants, puisque cet auteur n'a pu reproduire expérimentalement la maladie par inoculation de l'espèce bactérienne isolée.

Ce fait n'a rien qui doive surprendre: la suite de notre travail montrera que si Eisenlohr a entrevu la vraie cause de la maladie, le microzoaire décrit par lui n'en est pas l'agent producteur. Le mérite d'Eisenlohr est d'avoir reconnu l'identité de l'affection dans les divers organes où elle se rencontre et d'avoir remplacé par un terme générique plus précis, *emphysème sous-muqueux interstitiel*, les nombreuses appellations anciennes qui avaient le défaut de n'indiquer qu'une des phases de la maladie ou un seul des organes qui peuvent en être atteints[1].

Nous avons étudié six cas d'emphysème chez l'homme: quatre d'entre eux concernent l'intestin seul et le cinquième l'intestin et l'estomac; le sixième est un emphysème de vagin. De plus, nous avons pu nous procurer deux cas d'emphysème intestinal chez le porc. L'étude que nous en avons faite nous a prouvé leur entière identité avec ce qui se produit chez l'homme.

Nous voulons consigner dans ce travail le résultat de nos recherches. *Celles-ci ont abouti à la reproduction expérimentale de la maladie.* Nous avons pu établir l'unité de la cause et l'identité du processus dans tous les points de l'organisme où il a été signalé. La description des lésions étant déjà faite par les auteurs, nous n'y insisterons pas et nous nous bornerons à étudier plus spécialement la cause productrice. Cependant nous ferons avec plus de détail la description de l'emphysème dans l'estomac, cet examen étant le premier qui soit publié, au point de vue microscopique tout au moins.

1. Nous verrons dans la suite que la maladie est caractérisée par une *lymphangite proliférante avec formation de kystes à contenu gazeux sous l'influence de micro-organismes.* Une appellation qui indiquerait ces faits serait plus exacte au point de vue scientifique; elle l'emporterait en précision sur celle d'Eisenlohr, mais nous croyons inutile d'y insister, car il est peu utile d'encombrer le vocabulaire scientifique d'appellations étranges, à étymologie plus ou moins compliquée. La même maladie se retrouvant dans quelques cas dans la sous-séreuse, nous proposons, pour réunir tous les cas sous le même titre, le nom d'*emphysème interstitiel chronique.*

Cloquet qui avait observé un cas analogue se contente de le mentionner brièvement.

Notre travail comprendra deux grands chapitres :

I. L'emphysème interstitiel naturel.

II. L'emphysème interstitiel expérimental.

Dans le premier, nous passerons en revue chacun des organes où la maladie se constate et dans le second nous étudierons la cause de l'emphysème et les résultats produits par son inoculation[1].

I. — EMPHYSÈME INTERSTITIEL NATUREL

1° Emphysème dans le tube digestif.

a) Emphysème dans l'estomac.

Le seul cas d'emphysème de l'estomac connu jusqu'ici a été décrit par Cloquet. En voici l'observation :

Un homme scrofuleux d'environ 20 ans mourut dans un état de marasme avancé à la suite d'une carie vertébrale. Le cadavre, ouvert sitôt après la mort, ne montrait pas encore trace de putréfaction. Il y avait un emphysème notable dans le tissu cellulaire qui réunit entre elles les différentes couches de la paroi stomacale. Les parois de l'organe semblaient insufflées et, à plusieurs endroits, elles atteignaient presque l'épaisseur du pouce. La muqueuse était pâle et ne présentait pas de lésions appréciables. Les deux feuillets antérieurs du grand épiploon étaient également séparés l'un de l'autre par des gaz. Il en était de même dans l'épiploon gastrohépatique. Le même fait se retrouvait en d'autres points, et particulièrement dans les parois de la vésicule biliaire[2].

Dans notre cas, il s'agit d'une femme de 29 ans, morte à la Maternité de Genève, le 10 janvier 1895, et dont l'autopsie a été faite le 12 janvier 1895 au matin.

1. Nous tenons à remercier netre maître M. le professeur Zahn, qui a bien voulu nous livrer le matériel de ce travail, nous aider de ses conseils et revoir les préparations pour confirmer l'exactitude de notre interprétation.

2. Winands prétend qu'il s'agit ici de production de gaz *post mortem*, par conséquent d'emphysème de putréfaction. Le soin mis par Cloquet à indiquer que le cadavre ne montrait pas trace de décomposition ne nous permet pas de nous ranger à l'interprétation de Winands.

Il n'y a pas lieu, malgré l'intervalle entre la mort et l'autopsie (trente-six heures), de penser à des lésions *post mortem*. La rigueur de la température à ce moment de cette année-là les a empêchées de se produire. C'est ce que prouvent du reste l'état de conservation du cadavre et l'examen anatomo-pathologique et bactériologique.

Cette femme était atteinte d'anémie pernicieuse progressive. L'autopsie a prouvé la vérité du diagnostic et a montré, comme lésion spéciale au cas, une hémorrhagie dans le stroma de l'ovaire droit avec perforation dans la cavité abdominale et hémorrhagie utérine concomitante (hématome utérin).

Voici, en ce qui concerne l'estomac, le relevé du procès-verbal de l'autopsie faite par M. le professeur Zahn.

L'estomac contient un liquide mélangé à de la bile. Vésicules d'emphysème sous-muqueux dans le grand cul-de-sac.

Très grand nombre d'ecchymoses à la partie moyenne de l'estomac. En dehors de ces points, la muqueuse est normale.

La muqueuse intestinale est colorée par la bile. Dans le jejunum, sur une étendue de $0^m,17$, il existe des vésicules d'emphysème; de même dans l'iléon, où l'on trouve *des ecchymoses sous-muqueuses récentes*. Les plaques de Peyer, près de la valvule iléo-cæcale, sont fortement pigmentées. Quelques ecchymoses récentes dans le rectum.

Examen microscopique. — A un faible grossissement, la sous-muqueuse forme un réseau à mailles plus ou moins grandes, limité d'une part par la musculaire de la muqueuse et, de l'autre, par les couches externes de la musculaire. On constate quelques rares alvéoles dans la couche interne de celle-ci.

Les dimensions de ces alvéoles varient. Les plus grands atteignent 2 à 3 millimètres de diamètre, les plus petits ne se voient qu'au microscope. Les grands alvéoles sont juxtaposés les uns aux autres dans le sens de la longueur de la sous-muqueuse, et, à leur pourtour, dans les espaces qu'ils laissent libres, soit vers la surface, soit vers la profondeur, soit dans les colonies qui les séparent, on constate la présence des vaisseaux sanguins entourés d'un grand nombre de petits alvéoles.

Les grands alvéoles ont généralement une forme ovale. Quant aux petits, ils sont circulaires ou un peu allongés et ils représentent les différentes sections optiques des vaisseaux lymphatiques.

Au voisinage de ces formations, les veines sont gorgées de sang. Les alvéoles sont, pour la plupart, complètement vides. Cependant quelques-uns des petits ont un contenu hyalin, transparent, qui se colore d'une manière diffuse.

On peut constater que les alvéoles communiquent entre eux.

La muqueuse qui recouvre ces formations est normale. De place en place, on voit dans la profondeur, près de la musculaire de la muqueuse, aux points où elle est traversée par les vaisseaux sanguins, des amas de petites cellules rondes qui se colorent fortement (formations lymphoïdes agrandies).

Quand les alvéoles sont très grands et soulèvent fortement la muqueuse, celle-ci a une épaisseur moins grande que dans les autres parties. Mais ceci est dû à un simple fait de distension, et on ne constate pas d'autres modifications. La musculature, la sous-séreuse et la séreuse sont normales.

Si, maintenant, nous étudions à un plus fort grossissement les détails de structure de chacune de ces couches, nous remarquerons les points suivants :

a) *Muqueuse*. Dans le plus grand nombre d'endroits, les glandes sont parfaitement normales, soit comme structure propre, soit comme aspect d'ensemble. Dans quelques points, elles ont diminué de nombre. Le tissu conjonctif interglandulaire est fortement développé. Il se colore mal, est pauvre en noyaux, il a un aspect cicatriciel. On retrouve par-ci par-là des tubes et des culs-de-sac glandulaires reconnaissables à leurs cellules qui se colorent nettement. Il y a dans ces points de la gastrite chronique déjà ancienne, et cette lésion n'a aucun rapport avec l'emphysème sous-muqueux. Dans le voisinage de ces foyers, les culs-de-sac glandulaires sont légèrement écartés les uns des autres, et dans l'interstice qui les sépare on voit une infiltration cellulaire légère.

b) *La sous-muqueuse* est élargie et comme dissociée par la présence des alvéoles. Ceux-ci ne renferment aucun

contenu. Leur paroi est formée par des trousseaux de fibres connectives disposés régulièrement. De place en place on constate la présence d'un revêtement endothélial avec son aspect habituel. Cependant la couche cellulaire n'est jamais continue dans les grands alvéoles, quoique ceux-ci aient toujours des parois nettement accusées.

Nous n'avons trouvé nulle part de cellules géantes.

Le tissu conjonctif avoisinant est le siège d'une infiltration cellulaire modérée. Les alvéoles plus petits qui s'y trouvent ont le même aspect que les grands avec lesquels ils s'anastomosent quelquefois à la suite de la rupture de leur cloison de séparation qui n'est plus représentée que par deux éperons qui s'avancent à la rencontre l'un de l'autre.

La vascularisation de la sous-muqueuse présente les particularités suivantes. Les vaisseaux sanguins semblent être le centre autour duquel les alvéoles se disposent. C'est toujours dans leur voisinage et autour d'eux que se groupent les alvéoles qui représentent le stade initial de l'affection.

La structure du réseau vasculaire sanguin est normale. Les veines sont gorgées de sang.

Le système lymphatique présente les particularités les plus remarquables et les plus caractéristiques de l'affection. Dans cet appareil et particulièrement aux points en rapport avec les follicules lymphatiques de la muqueuse, on constate une dilatation générale, soit des vaisseaux lymphatiques, soit des gaines lymphatiques périvasculaires. Ces espaces sont remplis de petites cellules rondes qui se colorent très bien et sont des leucocytes.

L'endothélium de ces espaces n'est pas normal. Il est agrandi, tuméfié, formé de cellules irrégulières, polyédriques ou fusiformes, à protoplasma abondant, finement granuleux et à noyau nettement apparent. On y voit assez fréquemment des cellules à deux noyaux.

Les noyaux cellulaires sont plus abondants que normalement dans les parois lymphatiques. L'épaississement de celles-ci se constate également dans les vaisseaux plus fortement dilatés. Leur cavité est tapissée de masses finement granuleuses irrégulières, ressemblant vaguement à des

débris cellulaires qui bordent une lumière anfractueuse, irrégulière. Ces masses se colorent d'une manière diffuse par le picro-carmin. Elles prennent une teinte brun léger par le carmin à l'alun. L'acide osmique les colore de même en brun faible. L'acide acétique décolore un peu les préparations traitées au picro-carmin. La coloration de la fibrine par la méthode de Weigert est sans résultat. Ces masses ne sont pas attaquées par les acides, même par l'acide sulfurique dilué. Elles ne dissolvent ni dans l'alcool, ni dans l'éther (les préparations sont incluses dans la celloïdine). L'essence de girofle et celle d'origan sont sans influence sur elles.

Un examen minutieux des préparations colorées par le carmin à l'alun permet d'y retrouver de rares noyaux faiblement colorés, mais nettement appréciables. Ce sont donc des débris cellulaires restes d'un endothélium tuméfié qui a subi une nécrose.

Ces formations se trouvent surtout au voisinage de la muqueuse où les vaisseaux lymphatiques sont plus nombreux que vers la *musculature.*

c) *Celle-ci* est normale. Le tissu interstitiel qui en sépare les faisceaux est légèrement augmenté. La vascularisation sanguine y est normale. Les endothéliums tuméfiés analogues à ceux de la sous-muqueuse sont nombreux dans les vaisseaux lymphatiques.

d) *La sous-séreuse et le péritoine* sont normaux, à part un léger degré d'inflammation chronique.

Si nous résumons brièvement les lésions observées, nous constatons ici une dilatation du système lymphatique avec formation d'alvéoles à contenu gazeux. Les alvéoles plus petits présentent des résidus de nécrose cellulaire sur leur paroi, tandis que les lymphatiques du calibre normal ont un endothélium en prolifération. Il s'agit ici d'une lymphangite chronique proliférante avec dégénérescence consécutive de l'endothélium, formation de gaz et dilatations ampullaires de points nombreux du réseau lymphatique.

Il nous reste à parler de la recherche des microzoaires dans les préparations et de leur distribution dans les différentes couches de la paroi stomacale.

Quand on colore les coupes avec la solution de Löffler et les décolore ensuite avec l'acide acétique à 1 p. 100 additionné de tropéoline, on constate que les éléments nucléaires ont une coloration bleue faible. Par contre, il existe une foule de petits amas bleu foncé ressemblant au premier abord à des noyaux cellulaires et, d'autre fois, à cause de leur forme irrégulière, à des impuretés, poussières, etc., qui seraient adhérentes à la coupe. Un examen plus attentif montre qu'il n'en est pas ainsi: prenons l'objectif à immersion homogène, et nous constaterons que ces amas se décomposent eux-mêmes en de fines granulations ovalaires qui ressemblent à des microzoaires. Nous verrons de plus que les amas pseudo-nucléaires n'ont pas une teinte uniforme : le bord en est foncé et le milieu clair. C'est que, en réalité, il s'agit de capillaires lymphatiques dont la paroi interne est tapissée de microzoaires.

On se rend, de plus, aisément compte que ces microzoaires forment des embolies capillaires dans le réseau lymphatique. De là, la diversité d'aspect des colonies qui tient à la section optique du réseau. Ces colonies se trouvent dans le voisinage des kystes ou à distance d'eux, aucune partie du système lymphatique n'en est indemne, mais toujours on constate, en rapport avec elles, les lésions notées plus haut, soit les kystes, soit la lymphangite proliférante.

Voilà pour la sous-muqueuse. Rares dans les couches externes, musculeuse et séreuse, les colonies sont très abondantes dans la muqueuse entre les tubes glandulaires. Elles y apparaissent aussi fréquemment que dans la sous-muqueuse, quoiqu'elles n'y produisent pas d'emphysème. On les trouve également réparties de la surface à la profondeur. Cette disposition permet de présumer que la pénétration de microzoaires se fait de la cavité de l'organe à travers la muqueuse, à tous les stades de la maladie. Ajoutons que nous n'avons pas négligé les expériences de contrôle si nécessaires, surtout ici, à cause de la richesse de la flore bactérienne du tube gastro-intestinal. Jamais, en dehors des cas d'emphysème, nous n'avons retrouvé les mêmes microzoaires avec leurs amas si caractéristiques.

b) Emphysème dans l'intestin.

C'est dans cette portion du tube digestif que l'emphysème interstitiel a été signalé le plus souvent. Chez l'homme, la première mention en a été faite par Duvernoy. En voici la relation :

Dans une autopsie, on trouva une grande partie de l'intestin occupée par des tumeurs larges, longues et annulaires de la membrane externe. Elles semblaient remplies d'une matière blanchâtre, et, à la pression, elles éclataient avec bruit comme des petites vésicules remplies de gaz. En les ouvrant, on constatait que ces vésicules ne contenaient pas de liquide. Elles faisaient saillie à la face interne de l'organe. Quelques-unes d'entre elles obstruaient la lumière de l'intestin.

En 1876, Bang rapporte un cas dont il a fait l'examen complet. En faisant l'autopsie d'une femme de 57 ans, morte à la suite d'un volvulus de l'S iliaque, il a constaté dans la paroi de l'iléon un grand nombre de vésicules pleines d'air, de la grandeur d'un pois à celle d'une fève. Les mêmes formations se retrouvent dans les fausses membranes à la surface de l'intestin.

Ces kystes sont situés dans la sous-muqueuse et la musculeuse. Leur paroi est formée de tissu fibrillaire tapissé d'un endothélium à cellules très grandes, à protaplasme finement granulaire, jaunâtre, avec un grand nombre (30 à 40) de noyaux ronds ou ovales.

Les kystes des fausses membranes se comportent de même. La vascularisation y est très forte et les vaisseaux y sont très développés. Les lymphatiques sont dilatés et contiennent un réseau de fibrine. Bang n'a trouvé nulle part de communication entre les lymphatiques et les kystes. Les plus petits espaces sont complètement remplis par deux ou trois cellules géantes.

Bang n'admet pas que ces formations soient des vaisseaux lymphatiques dilatés. Ce sont des *produits de néoformation par suite de la dilatation des petits espaces plasmatiques à la suite d'une exsudation séreuse spontanée.* Cette dilatation et

l'exsudation qui la cause ont leur point de départ dans l'agrandissement des cellules du tissu conjonctif.

Le contenu des kystes était d'abord séreux et le gaz y a fait son apparition plus tard. Ce gaz ne provient pas d'une décomposition putride, mais il aurait apparu d'une façon spontanée à la suite d'une « exhalation » de la lymphe ou du suc interstitiel analogue à celle qui se serait faite dans le sang dans les cas cités par Duvernoy et par Schröder.

Nous voulons citer ici un cas de kystes de l'intestin à contenu séreux publié par Marchiafava, à cause de la grande analogie de leur structure avec celle des kystes de l'emphysème intestinal. Ces kystes siègent dans la sous-muqueuse. Le contenu en est transparent. La couche glandulaire de la muqueuse est parfaitement normale, la musculaire de la muqueuse est nettement visible partout. Les kystes siègent dans la sous-muqueuse. Leurs dimensions varient. Leurs parois sont infiltrées d'éléments cellulaires. « En quelques points, on voit des nodules d'infiltration cellulaire qui semblent se former librement dans la sous-muqueuse, ou, d'autres fois, à l'intérieur et autour d'un petit vaisseau lymphatique. Ce sont des amas de cellules rondes semblables aux globules blancs du sang qui graduellement se raréfient à la périphérie du nodule où la couche sous-muqueuse présente ses caractères normaux. Dans les nodules plus gros, la partie centrale présente constamment une prolifération des nucléus des cellules qui acquièrent un aspect vésiculaire de cellules rondes; cette prolifération arrive à former un nombre plus ou moins grand de cellules géantes, lesquelles ont souvent un très grand nombre de noyaux. » Le kyste se formerait par dégénérescence des cellules centrales qui disparaîtraient et dont la place serait occupée par un liquide séreux. Quant à leur paroi, elle serait tapissée de cellules géantes et on y constaterait une zone mince d'infiltration cellulaire. Là où les cellules géantes manquent, ce qui peut arriver, la paroi du kyste est tapissée d'un endothélium simple. Les kystes voisins finissent par se réunir à la suite de la disparition de leur paroi, par compression et atrophie.

« A la périphérie des kystes, on voit souvent des hémor-

rhagies récentes et des granules d'hématoïdine libres ou renfermés dans des éléments cellulaires. »

Les mêmes kystes avec les mêmes caractères peuvent se retrouver dans la musculeuse et la sous-séreuse. Marchiafava admet que les kystes se forment indépendamment des canaux préexistants (lymphatiques).

Les cellules géantes naissent des cellules rondes du nodule. Sous quelle cause? la pression du liquide séreux qui s'accumule au centre du nodule empêche les échanges nutritifs et « les éléments cellulaires, avant de se désagréger, deviennent le siège d'une prolifération nucléaire qui, n'étant pas suivie de la division du protoplasma, donne lieu à la production des cellules géantes ».

En terminant, Marchiafava dit qu'il n'est pas possible de dire quelque chose de positif sur la nature et les causes du processus qui a donné lieu à la formation de ces kystes.

A part l'absence de gaz dans les kystes, ces formations ressemblent singulièrement à celles que l'on trouve dans l'emphysème interstitiel. Tous les éléments s'y trouvent et répartis de la même manière. Nous aurons à revenir plus tard sur la théorie de leur formation en discutant la genèse de la maladie. Disons toutefois que les planches qui accompagnent le mémoire ne nous paraissent pas prouver nettement la théorie de l'auteur. Les nodules cellulaires (fig. 3) n'y sont pas très nets. De plus, les cellules géantes se retrouvent dans le tissu interstitiel, où la théorie de leur mode de développement par pression ne trouve pas une application bien justifiée.

En 1888, Eisenlohr étudie l'emphysème interstitiel dans le laboratoire de Klebs à Zurich. Cet auteur a examiné un cas d'emphysème de la vessie, un de l'intestin et un du vagin. L'identité des constatations faites dans les trois cas a permis à Eisenlohr d'établir l'unité de l'affection, unité qu'il rapporte à la cause même de la maladie, les microzoaires qu'il a retrouvés dans toutes ses préparations.

Les vésicules d'emphysème se trouvent dans la sous-muqueuse, la musculeuse et même la sous-séreuse. Les glandes sont intactes. Les kystes communiquent entre eux.

Il est facile de s'en rendre compte en ouvrant l'un d'eux et en examinant sa paroi. Ces kystes se voient surtout au voisinage des vaisseaux sanguins.

Eisenlohr a constaté la présence des cellules géantes. « Il a voué une attention spéciale à l'état des glandes. Elles n'ont subi aucune modification et on n'y constate pas de bactéries. L'épithélium de revêtement est bien conservé. »

Les pièces examinées par Eisenlohr proviennent d'une femme morte à la suite d'une affection cardiaque avec troubles circulatoires intenses.

Camargo eut en 1890-91 l'occasion d'observer dans le laboratoire de M. le professeur Zahn un cas d'emphysème du gros intestin, un du vagin et un troisième de la vessie. Camargo complète et précise la description des auteurs précédents sans y ajouter des faits bien nouveaux. Il est regrettable que cet auteur n'ait pas insisté davantage dans son exposé sur un fait important et qui cependant ne lui a pas échappé, à en juger par le soin avec lequel il est noté dans la planche 2, fig. 4, de son mémoire : nous voulons parler des ecchymoses et des déchirures de la muqueuse. Les conclusions du travail font mention du rôle de ces lésions dans la production de l'emphysème; mais, étant donné la théorie soutenue par Camargo, celui-ci aurait dû insister davantage sur ces points dans le travail lui-même.

Voici les conclusions du travail de Camargo : l'emphysème a très probablement une cause microbienne. Celle-ci ne peut agir que dans des conditions favorables parmi lesquelles il faut citer « la stase sanguine, l'œdème, voire même des ecchymoses à la surface et dans l'intérieur des tissus. Dès que ces conditions cessent d'exister, l'affection disparaît. Ceci démontre que *les causes prédisposantes de l'emphysème ne sont pas moins importantes que les causes déterminantes*.

Le dernier mémoire sur ce sujet a pour auteur Winands.

Il ne traite que le point de vue anatomo-pathologique. Les préparations que Winands a examinées ne lui ont pas permis de vérifier les assertions d'Eppinger, Eisenlohr et Camargo au sujet de la nature bactérienne de l'emphysème.

Les constatations faites dans ce cas se rapprochent de celles des auteurs précédents. Winands a vu la prolifération de l'endothélium aboutissant à la production de nombreuses cellules géantes. Celles-ci se voient surtout dans les petits espaces lymphatiques, pendant que, dans les grandes cavités, on trouve un simple revêtement endothélial, cependant avec quelques cellules augmentées de volume de place en place. Ces espaces étaient d'abord remplis de lymphe. Plus tard le gaz y est apparu pour les occuper complètement.

Les follicules solitaires de l'intestin sont aplatis et atrophiés.

Winands n'a trouvé de cellules géantes que dans les kystes des appendices épiploïques. Il a vu, de plus, des cellules moins grandes, à trois ou quatre noyaux. « Il ajoute, qu'il est particulièrement intéressant d'étudier des fentes assez nombreuses revêtues d'un endothélium tuméfié, parce qu'elles représentent vraisemblablement le début de la formation des kystes. Souvent les cellules se détachent de la paroi et on peut constater sous elles un léger dépôt de fibrine. »

Il n'est pas facile de décider comment le processus marche et, surtout, comment le gaz se développe.

Basé sur les cas décrits précédemment et sur le sien, Winands conclut que, dans la production des kystes, la prolifération cellulaire à la suite de l'inflammation chronique des fentes lymphatiques du tissu cellulaire et une exsudation simultanée dans ces espaces, peut-être aussi la désagrégation des cellules, jouent un grand rôle. C'est là, pour lui, la cause vraie du processus. *Quant au développement du gaz, c'est une question encore parfaitement obscure.*

Il est probable que la prolifération cellulaire et la formation des gaz sont dues à la même cause. Cependant il est possible aussi que l'une des phases du processus soit la conséquence de l'autre.

Winands mentionne la théorie microbienne de Eisenlohr et Camargo. Il critique les expériences du premier et en montre les points faibles, qui ne lui permettent pas d'en admettre entièrement les conclusions.

La conclusion de son travail est la suivante : « A consi-

dérer les différents résultats obtenus et les explications variées que l'on donne de l'origine des kystes gazeux, on est presque obligé d'admettre que cette affection, une au point de vue clinique, peut se produire de diverses manières. Cependant on reconnaît en général le rôle capital joué par le système lymphatique, et les dernières recherches l'ont confirmé. Quant à la cause productrice de ces formations, on ne peut encore formuler un jugement définitif à son sujet.

Si l'on compare les kystes du vagin et de la vessie avec ceux de l'intestin, on voit facilement que ces formations sont analogues, soit pour leur origine, soit pour leur structure anatomique.

Nous ne voulons pas refaire complètement la description macroscopique et microscopique de l'affection. Camargo et Winands l'ont faite d'une manière suffisamment précise et détaillée pour qu'il n'y ait pas lieu d'y revenir. Les seuls points que nous voulons mentionner plus spécialement sont l'affection à laquelle ont succombé nos malades — à cause de l'importance de ce fait pour l'étude des causes de l'emphysème — et les modifications spéciales du système lymphatique sur lesquelles personne, sauf Winands, n'a attiré l'attention de manière à en faire comprendre tout l'intérêt.

Notre premier malade a succombé à une tuberculose pulmonaire et intestinale chronique; le second (cas où l'estomac présente la même affection) à une anémie pernicieuse progressive; les deux derniers sont morts à la suite d'occlusion intestinale.

Voici les lésions des lymphatiques : l'endothélium de ces vaisseaux a subi de grandes modifications, soit au pourtour des vacuoles de l'emphysème, soit même dans la tunique musculaire de l'intestin. D'aplati qu'il est normalement, il est tuméfié, forme de grandes cellules polyédriques, à protoplasma finement granuleux, à grands noyaux arrondis, souvent multiples, se colorant fortement par les réactifs habituels. Ces cellules obstruent la lumière du vaisseau et le transforment en un cordon plein. Quelquefois elles sont plutôt fusiformes.

La paroi du vaisseau présente un léger degré d'infiltra-

Zweifel publie un second travail pour affirmer la présence de la triméthylamine dans les kystes gazeux du vagin.

Hückel, en 1883, étudie l'histologie des kystes gazeux. Il en place le point de départ dans les glandes du vagin.

H. Chiari, en 1885, étudie surtout le côté anatomique de la question. Il constate que les kystes gazeux se trouvent dans l'appareil lymphatique du vagin. Ils se forment le long des vaisseaux sanguins. Ils semblent ne pas avoir de parois propres et être simplement limités par les faisceaux connectifs environnants. *On trouve des cellules géantes rondes ou aplaties à leur paroi interne.* Ces cellules sont plus abondantes dans les petits kystes. Dans les grandes elles peuvent faire défaut dans une série de coupes. On les trouve en plus grand nombre dans les points d'abouchement des kystes avec des fentes lymphatiques dilatées.

Chiari a constaté des pertes de substance dans la muqueuse. Le premier cas étudié par cet auteur, provient d'une femme âgée de trente-deux ans, morte à la suite d'une néphrite chronique avec œdème pulmonaire. Le second, d'une femme de soixante-quatre ans, morte à la suite de rétrécissement et d'insuffisance aortique. Il a, de plus, revu les cas sur lesquels Eppinger avait basé son étude de 1873.

Les follicules lymphatiques du vagin sont hypertrophiés. On y constate la présence de cavités remplies, les unes de sérum, les autres de gaz.

La formation des kystes gazeux du vagin est en relation avec une altération de l'appareil lymphatique de cet organe. Les cellules géantes se forment par transformation des cellules endothéliales.

En étudiant les formations lymphoïdes du vagin, Chiari a eu l'impression qu'elles sont presque toujours combinées à un catarrhe vaginal et il lui semble que ce sont des néoformations. Dans un petit nombre de cas, il y a trouvé des cellules géantes bien nettes.

En 1888 parurent les travaux de Eisenlohr, Piering, Kummel et Jacobs fils. Le premier de ces auteurs relate les lésions qu'il a observées et qui concordent entièrement avec

celles de l'intestin. Il a vu une hypertrophie de l'épithélium du vagin et une grande richesse vasculaire de la paroi de cet organe. Les papilles sont hypertrophiées ; l'épithélium pousse des prolongements jusque dans la musculature.

Une partie des kystes manque de revêtement endothélial, les autres en sont tapissées. On y trouve des cellules géantes.

Eisenlohr a vu un dépôt homogène, transparent, incolore ou légèrement jaunâtre sur la paroi des kystes. Cette substance résiste à l'action des alcalis et à celle de l'acide acétique dilué. Par contre, l'acide acétique pur la transforme d'abord en masses arrondies plus ou moins grandes, puis enfin la dissout.

Piering a constaté la présence de petits kystes au milieu des formations lymphoïdes. Ils étaient tapissés d'endothélium avec des cellules géantes. Leur siège est dans le réseau lymphatique.

Jacobs fils explique d'une manière spéciale la formation des kystes gazeux. Dans les vaisseaux qui les entourent, on voit un très grand nombre de globules blancs. Jacobs y a même observé de vrais thrombus avec des vacuoles à contours réguliers et nets qui pourraient être le point de départ des kystes. L'endothélium des vaisseaux est augmenté de volume et leur pourtour est infiltré de petites cellules rondes.

Kummel reprend cette question dans sa thèse inaugurale. Il a observé un cas d'emphysème vaginal. Il décrit des lacunes sous la sous-muqueuse et la musculaire. Il n'a pas constaté de revêtement endothélial sur les parois de ces cavités. Il n'a point vu non plus de cellules géantes. Les dilatations présentent parfois l'aspect des fentes très longues sans communications avec les kystes. Le tissu conjonctif est très vascularisé, mais sans autres modifications. La maladie siège dans les lymphatiques du vagin. La recherche des bactéries par la méthode de Gram n'a pas donné de résultats.

Parlant des recherches bactériologiques d'Eisenlohr, Kummel leur fait l'objection suivante : « Il n'est absolument pas prouvé que Eisenlohr n'ait pas eu devant lui un orga-

nisme produisant des gaz après la mort et qui ne se distingue des autres agents de la putréfaction que par l'absence de propriétés pathogènes. »

Camargo a observé les mêmes lésions que les auteurs précédents. Les cellules géantes étaient rares dans son cas.

Nous n'avons qu'à signaler la présence de la lymphangite au pourtour des kystes. Les micro-organismes sont disposés comme dans l'estomac et l'intestin.

Les formations lymphoïdes sont quelquefois agrandies. C'est quand elles contiennent des colonies de microcoques. A part ce cas, elles ont leur aspect habituel.

Zweifel a noté l'acidité des sécrétions vaginales dans ses observations. Ce fait ayant, comme nous le verrons, une certaine importance au point de vue pathogénique, nous avons prié Mlle Lipsnowska et M. Wiski, assistants à la Maternité, d'examiner la réaction de la sécrétion vaginale des femmes enceintes. Dans tous les cas, ils ont constaté que cette réaction était franchement acide.

3° Emphysème dans la vessie.

Deux observations de cette maladie ont été publiées, une par Eisenlohr, l'autre par Camargo. Eisenlohr mentionne les symptômes cliniques de l'affection. La malade avait de la difficulté de la miction, une sensation de cuisson et de la pollakiurie. L'examen par le vagin faisait constater un épaississement de la paroi vésicale. En comprimant celle-ci, on produisait des bruits d'éclatement inexpliqués.

L'analogie est complète entre l'emphysème vésical et celui des autres organes, soit au point de vue anatomo-pathologique, soit au point de vue bactériologique.

Camargo a examiné un cas de l'Institut pathologique de Genève. Il constate aussi l'identité de l'affection avec celle de l'intestin. Ayant nous-même revu la même préparation, nous ajouterons quelques détails à ceux que donne Camargo. Il a, dit-il, recherché le revêtement endothélial des vésicules, mais il lui a été impossible de le trouver. Nous avons pu constater en quelques points la présence de ce revêtement, ce que Eisenlohr a vu aussi, et l'existence de cellules géantes

aplaties comme celles que Chiari a décrites dans le vagin. Nous avons retrouvé en assez grand nombre ces mêmes cellules, surtout dans les lymphatiques dilatés, aux points où ceux-ci s'abouchent avec les dilatations kystiques.

L'emphysème a pénétré dans la partie interne de la musculature. Les vaisseaux lymphatiques y sont dilatés et contiennent des cellules géantes.

La lymphangite proliférante et les microzoaires présentent dans la vessie les mêmes caractères que nous avons notés déjà plus haut.

4° Emphysème interstitiel chez le porc.

Mayer, de Bonn, a signalé le premier cette affection : Une partie du tube digestif d'un cochon était parsemée de vésicules à contenu gazeux dont les unes adhéraient au péritoine par une large base d'implantation pendant que les autres étaient pédiculées. L'analyse du gaz, faite par Gust. Bischoff, au moyen de la combustion par l'hydrogène, donna les résultats suivants : oxygène 15,44 p. 100, et azote 84,56 p. 100, pas d'acide carbonique, par conséquent, un mélange très analogue à l'air atmosphérique. (L'argon était encore inconnu.)

Cloquet a observé plusieurs fois chez des cochons fraîchement abattus le même emphysème que chez l'homme. Dans un cas, il en trouve une forme particulière : c'étaient des paquets, comme des grappes de raisin, de vésicules rondes, transparentes, à contenu gazeux. Chacun était supporté par un pédicule vasculaire très mince. Les dimensions des vésicules variaient de celles d'un pois à celles d'une petite noix.

Le docteur Roth fit paraître un travail sur ce sujet en 1889. Ce travail a été élaboré à l'École vétérinaire de Zurich à l'instigation de M. le professeur E. Zschokke. Le travail d'Eisenlohr avait déjà paru. Roth discute la nature infectieuse de la maladie, il s'est procuré des préparations fraîches qu'il a recueillies lui-même et qui lui ont permis de constater qu'elles provenaient toutes de femelles. De plus, il n'a jamais trouvé l'affection dans le vagin de ces animaux.

Les essais de culture de Roth n'ont pas été couronnés de

succès. Les tubes ensemencés sont restés stériles, sauf trois dans lesquels on put constater un micrococcus relativement grand et un bacille court et épais (tous deux saprophytes, dit Roth, introduits par les fautes de technique dans les milieux de culture). Par contre, l'ensemencement du contenu intestinal a été suivi au bout de peu de temps d'un développement de gaz dû à un organisme indéterminé. « Cette observation est absolument sans portée pour la production des kystes gazeux, car le contenu intestinal de cochons absolument sains, contient aussi des microbes gazogènes. »

L'examen de frottis de la paroi des kystes ou de la partie liquide de leur contenu n'a montré aucun microzoaire. Il en fut de même dans les coupes de l'intestin, quel que fût le réactif colorant utilisé.

Conclusion: Basé sur ses recherches, Roth repousse l'idée d'un processus microbien dû à un organisme « démontrable par les procédés de la technique moderne. »

Il est difficile de se prononcer sur la valeur de cette première partie du mémoire de Roth. Il est vrai que cet auteur a négligé les cultures sur plaques, seules capables d'isoler sûrement les espèces différentes réunies dans un même milieu. L'emploi de la solution de Löffler lui aurait sûrement permis de voir les mêmes microzoaires que ceux que nous avons observés.

Par contre, on ne peut que louer la description macroscopique de l'affection. Nous nous contenterons de reproduire ici cette partie du travail qui est d'une exactitude parfaite.

« L'étude macroscopique de la pneumatose offre une foule de particularités très intéressantes qui semblent n'avoir entre elles aucun rapport plus intime.

« La pneumatose se limite à l'intestin grêle et au mésentère voisin. Elle atteint de préférence un fragment continu d'intestin ; cependant elle peut aussi en envahir simultanément plusieurs points.

« Je n'ai jamais constaté de kystes à l'estomac, ni au gros intestin, ni au vagin. Dans un cas très avancé de formations kystiques les ganglions mésentériques présentaient des kystes plus ou moins développés.

« Les kystes gazeux sont généralement transparents. A la pression, ils éclatent avec un bruit fort. La palpation montre qu'ils ne communiquent pas entre eux.

« Leurs dimensions varient de la grandeur d'une tête d'épingle à celle d'une noisette. Ils sont souvent si fortement pressés les uns contre les autres qu'ils prennent des facettes polygonales et forment des amas plus grands que le poing, autour de l'intestin. D'autres fois, ils sont tout à fait solitaires et disséminés sur une grande longueur d'intestin, ou bien sessiles, ou bien suspendus à des pédicules de longueur et de diamètre très variables. On voit aussi des agglomérations qui peuvent atteindre à la grandeur d'une pomme, en forme de grappes de raisin, formées de plusieurs kystes retenus par un seul pédicule ramifié, ou bien attachés chacun à un pédicule séparé. Quelquefois ces formations se rattachent à un pédicule unique formé de plusieurs pédicules entortillés.

« Leur siège n'est pas uniquement l'intestin. On les trouve souvent aussi sur la fraise dans laquelle ils se développent le long des vaisseaux sanguins.

« Au milieu de ces kystes transparents on trouve de rares kystes qui ressemblent plutôt à une cerise noire ou à une airelle et qui sont beaucoup plus résistants. Ils contiennent un caillot sanguin. Ils se forment par hémorrhagie à la suite de la torsion de leur pédicule. Le gaz se produit aussi dans ces kystes et il trahit sa présence par de petites dépressions ovales à la surface du caillot.

« A côté des kystes, il faut mentionner d'autres productions qui ressemblent au premier abord à des filaments de fibrine, mais qui sont, en réalité, de nature organisée. Elles forment, entre les kystes, des franges avec dimensions variant d'un crin de cheval à celles d'une ficelle. La longueur et l'épaisseur de ces filaments varient beaucoup; elles sont très semblables dans la même région. Tantôt ces filaments sont courts et épais (environ 3 à 4 millimètres de long et 1 et demi à 2 millimètres de diamètre); et dans ce cas, il n'est pas rare de voir un tout petit kyste à leur extrémité libre; d'autres fois, ils sont très longs, filamenteux et forment par coalescence avec leurs voisins un réseau inextricable. On

voit aussi çà et là des filaments d'une finesse de toile d'araignée qui forment un lacis au-dessus des grands amas de kystes et il semble que leur finesse soit due à la traction produite par les kystes dans leur développement.

« Le plus souvent les kystes l'emportent sur les filaments. Cependant on trouve des fragments d'intestin d'une longueur de 2 décimètres entourés complètement par un réseau de filaments qui leur donne l'aspect d'une branche de sapin recouverte de lichens. Entre deux, ou plutôt au-dessus de ce réseau, on trouve des kystes isolés dont les pédicules relativement gros se résolvent en nombreux filaments radiciformes.

« Ces différents aspects se voient dans la séreuse et la sous-séreuse. Dans la tunique musculaire, les kystes sont plus petits et moins nombreux. La muqueuse n'est pas modifiée. On n'y trouve pas trace d'inflammation. »

Roth admet que ces formations siègent dans les lymphatiques : leur présence dans les ganglions du mésentère le prouve. De plus, chez un porc abattu en pleine digestion, le chyle permettait de se rendre compte de cette étroite parenté du réseau lymphatique et de l'emphysème.

Dans les parties qui confinent aux points où l'intestin est normal, on trouve des élévations qui correspondent aux ramifications lymphatiques. Elles sont dues probablement à un épaississement de leur paroi. Au-dessus d'elles on trouve souvent des kystes à contenu gazeux. Ce serait le premier stade de l'affection.

Roth décrit des cellules géantes. Il les a vues dans les petits kystes, très belles et très vivaces. Dans les plus grands, en suite de la pression du gaz, elles sont aplaties et commencent à dégénérer. Roth met en doute la réalité des cellules géantes figurées par Eisenlohr dans son mémoire : pour lui, ce seraient des cellules adipeuses ou des cellules connectives avec des corpuscules nucléaires. Le dessin d'Eisenlohr ne donne pas les vraies dimensions des noyaux, mais, d'après nos préparations, nous devons admettre que cet auteur a réellement vu des cellules géantes.

Les vaisseaux lymphatiques sont dilatés. Qnelquefois, la

coupe donne l'impression d'un lymphangiome, dont les vésicules contiennent des cellules géantes et de nombreux leucocytes.

Les filaments que l'on peut colorer en entier sont recouverts d'endothélium, ce qui prouve que ce sont de simples excroissances du péritoine.

L'analyse des gaz, faite par M. le professeur Zschokke, a révélé la présence de l'oxygène et d'un gaz indifférent, l'azote. Il n'y a ni hydrogène, ni acide carbonique, ni hydrocarbures gazeux.

Roth, en terminant, définit le processus, un *éléphantiasis du péritoine* (par analogie avec celui de la peau).

Le résultat de ses expériences lui fait rejeter la théorie infectieuse. Il pense que le gaz s'est séparé de la lymphe par diffusion (opinion de Klebs). La maladie elle-même est une néoformation dans l'appareil lymphatique. Les kystes se forment plus tard sur un sol déjà hyperplasié et angiomateux. Le gaz se sépare de la lymphe et si le même fait ne se produit pas dans les angiomes d'autres parties du corps, c'est à cause de la plus grande richesse en gaz de la lymphe intestinale.

Un fait que nous avons constaté, que Roth ne mentionne pas, et qui prouve bien aussi que le système lymphatique est le siège des kystes gazeux, est le suivant. Le point de départ primitif de l'affection, correspondant aux parties où elle est la plus développée, est toujours en rapport avec les plaques de Peyer. On retrouve dans celles-ci les mêmes formations que celles de la séreuse et elles y sont très nombreuses. Un second fait important pour l'explication de l'étiologie de la maladie se constate facilement aux mêmes points : ce sont des ecchymoses avec érosions multiples de la muqueuse qui ont servi de porte d'entrée aux microzoaires, comme nous aurons l'occasion de le vérifier dans la seconde partie de notre travail.

A propos des cellules géantes, il nous reste à mentionner un fait intéressant. Les vésicules d'emphysème, dans les plaques de Peyer, se sont formées par écartement des éléments cellulaires. Ceux-ci sont tassés au pourtour de la

vacuole dont ils forment directement la paroi en quelques points. Il n'y a jamais de cellules géantes intercalées dans ce revêtement. Cependant on les trouve dans les lymphatiques, dans les mêmes préparations. Ceci montre leur parenté avec l'endothélium vasculaire. Elles sont de même origine et n'ont rien de commun avec les cellules lymphoïdes. Cette constatation jette un jour particulier sur la genèse des cellules géantes.

L'analyse du gaz nous a fait constater la présence de l'acide carbonique en plus grande quantité de l'ammoniaque, de l'hydrogène sulfuré, de l'oxygène et de l'azote[1].

II. — EMPHYSÈME INTERSTITIEL EXPÉRIMENTAL

1° Bactériologie de l'emphysème.

Dans tous nos cas, nous avons procédé comme suit à l'examen bactériologique. Immédiatement après l'autopsie, les organes étaient lavés dans une solution de sublimé à 1 p. 100, puis séchés avec un papier buvard stérilisé. Ensuite avec une pince et des ciseaux flambés, nous détachions sur une certaine étendue la muqueuse des parties sous-jacentes en passant dans la zone des vésicules d'emphysème. Ceci fait, nous prélevions, avec une anse de platine, au milieu de l'espace ainsi découvert, quelques gouttes de liquide et quelques fragments obtenus par raclage de la sous-muqueuse et les transportions dans des tubes de gélatine ou d'agar pour en confectionner des plaques par les procédés habituels.

Pour être certains de recueillir toutes les espèces, nous avons, dans chaque cas, enlevé comme contrôle un petit fragment de la paroi intestinale et l'avons ensemencé dans un tube de bouillon placé ensuite dans l'étuve à 37°. Quel-

1. M. Henri Mallet, charcutier à Genève, qui a eu l'obligeance de nous fournir les cas d'emphysème du porc a attiré notre attention sur deux faits constatés par lui. L'emphysème est le plus fréquent chez les porcs de laiterie nourris presque exclusivement de petit-lait, et il siège le plus souvent en plus grande abondance sur la première partie du tube intestinal; nous verrons que notre microozaire se rapproche par quelques caractères des ferments lactiques et que l'acidité du milieu joue un rôle dans son activité.

ques jours après, ce bouillon servait à préparer de nouvelles plaques dans lesquelles nous avons toujours retrouvé les mêmes espèces que dans les premières.

Deux espèces, et toujours les mêmes, se sont retrouvées dans tous les examens. L'une d'elles est le colibacille. Comme les examens de contrôle l'ont prouvé, ce microbe ne joue aucun rôle dans le processus de l'emphysème, quoiqu'il puisse, dans certaines circonstances, produire des gaz dans les milieux de culture.

La présence du colibacille dans la paroi de l'intestin n'a rien de bien surprenant. M. Wurtz a montré la rapidité avec laquelle ce micro-organisme se propage dans tous les organes du corps, sitôt après la mort.

Nous voulons, avant de parler de nos recherches personnelles, résumer celles d'Eisenlohr. Cet auteur n'a pu retrouver qu'un seul microbe, *qui ne liquéfie pas la gélatine*. Il est ovale et mobile; dans quelques cas, il semblerait qu'il existe à côté de lui une seconde forme bacillaire courte; mais un examen attentif montre que ce nouvel aspect est dû à la réunion par deux de microcoques ovales, d'autant plus qu'une série de cultures en plaques ne parvient pas à séparer les deux espèces.

Ces bactéries n'ont rien de commun avec celles de la putréfaction décrites par Hauser (*Faulnissbakterien*, 1885). Elles produisent des gaz dans les cultures par piqûre en gélatine. Il se forme le long du trait de culture une bulle qui atteint dans l'espace de plusieurs semaines la forme et la grandeur d'une datte et finit par atteindre la surface de la gélatine et la déchire.

Le gaz formé se compose de vapeur d'eau, d'acide carbonique et d'hydrogène.

Les inoculations aux animaux dans toutes les formes possibles, injections, introduction d'émulsions, ingestions, etc., sont restées sans résultat. Eisenlohr en conclut que les animaux y seraient réfractaires.

Pour cet auteur, la pathogénie de l'affection est la suivante. Les bactéries subissent leur premier développement dans les vaisseaux lymphatiques. Ils y produisent des gaz

qui dilatent la lumière vasculaire et refoulent lymphe et microzoaires dans les tissus voisins.

L'emphysème se développe rapidement et rétrocède de la même manière. Les kystes éclatent ou, comme Schmolling l'a observé, ils se remplissent de lymphe. Il est faux de prétendre que celle-ci précède dans les kystes l'apparition du gaz.

Les microzoaires pénètrent dans les lymphatiques par les stomates, dont l'existence est admise dans toutes les muqueuses.

La stase sanguines favorise, par l'œdème qui lui est consécutif, le développement des bactéries dans un milieu qui leur est favorable. Quand ce milieu est devenu acide, la maladie s'arrête. Le sang, trop alcalin pour permettre le développement ultérieur des microbes, empêche l'affection de continuer et neutralise les acides produits dès que les causes des troubles circulatoires ont disparu.

Nos premières recherches ont commencé le 28 novembre 1894 avec un cas d'emphysème de l'intestin. Les plaques de gélatine nous ont donné le colibacille et une seconde espèce qui forme des colonies blanches, à bord diffus, *qui liquéfient la gélatine.* Nous le désignerons sous le nom de *coccus liquéfiant.* Ce bacille est plus petit que le colibacille; il est ovalaire, réuni souvent par deux et d'autres fois en petits groupes irréguliers. Les bacilles isolés ou accolés sont mobiles (cette mobilité n'a pas de caractères spéciaux), les groupes sont immobiles.

Tous les réactifs colorent très bien ce bacille, soit dans les cultures, soit dans les tissus. *Il se décolore par la méthode de Gram.*

Sur gélatine, en culture par piqûre, il forme d'abord de petites colonies blanchâtres à la surface du sol nutritif et le long du trait d'ensemencement. La liquéfaction se fait ensuite peu à peu, non pas le long du trait dans son entier, mais en cupule sous les colonies superficielles, de telle sorte qu'après quelques jours la culture se présente avec une partie supérieure liquéfiée, blanchâtre, opaque, avec dépôt blanc sale plus abondant à la limite de la partie solidifiée,

dans laquelle le trait d'ensemencement est formé par la juxtaposition de petits points blancs.

Dans la partie solide, de nombreuses bulles de gaz, lenticulaires ou même sphériques, apparaissent rapidement. Leurs dimensions varient de la grandeur d'une tête d'épingle à celle d'un noyau de cerise. Nous n'avons jamais vu la bulle unique décrite par Eisenlohr, sauf dans des cultures déjà vieilles et dans lesquelles d'autres bulles avaient déjà apparu. Il s'agit probablement, dans cette formation, d'un simple fait de dessiccation du milieu avec éclatement consécutif. Nous avons observé ce fait dans des tubes non ensemencés qui avaient simplement séjourné longtemps au laboratoire.

La liquéfaction de la gélatine ne se produit pas d'une façon constante. La température joue un grand rôle dans la production de ce phénomène. En été, la liquéfaction se produit régulièrement dans les tubes laissés dans le laboratoire. Il en est de même dans les cultures placées dans l'étuve à gélatine. En hiver, la température du laboratoire monte dans la journée à 18 à 20° pour retomber la nuit à quelques (2 à 3) degrés au-dessous de zéro. Dans ces conditions, la liquéfaction n'a plus lieu. Ce phénomène est constant. Nous avions cru d'abord que les cultures étaient impures ou la composition du milieu variée. Mais l'observation que nous avons faite pendant les trois hivers de 1894, 1895 et 1896, nous a prouvé le rôle important de la température. Un autre facteur qui influe sur la liquéfaction de la gélatine est l'âge de la culture. Ce facteur se retrouvant dans toutes les manifestations biologiques du *coccus liquéfiant*, nous l'étudierons en récapitulant les propriétés de notre microzoaire.

Sur agar, le coccus liquéfiant se développe rapidement en formant un dépôt blanchâtre, laiteux, transparent, irisé le long du trait, plus épais et jaunâtre dans l'eau de condensation. Très rapidement (en vingt-quatre heures au minimum), de nombreuses bulles de gaz se forment dans le milieu nutritif. Elles sont identiques à celles qui se produisent dans la gélatine.

Le bouillon se trouble rapidement. Une pellicule blanchâtre recouvre sa surface et un dépôt brunâtre abondant se

forme au fond du tube. Quand on agite celui-ci, ce dépôt s'élève sous forme de tourbillon consistant, difficile à désagréger.

Sur sérum la croissance se fait comme sur l'agar.

Sur pomme de terre, la croissance est facile. Il se forme un enduit blanchâtre, bien apparent, qui brunit légèrement en vieillissant.

Le coccus liquéfiant coagule le lait. En quarante-huit heures, à l'étuve à 37° degrés, il se forme un gros coagulum dense, dans lequel les bulles de gaz produisent des yeux comme ceux du fromage de gruyère.

M. le Dr Chavanne a eu l'obligeance de rechercher les acides formés par la fermentation du sucre de lait : ce sont l'acide lactique et des traces d'acide succinique.

Le lactose favorise beaucoup plus le développement du microbe que le glycose. En gélatine, dans les même conditions, la liquéfaction est deux fois plus rapide dans le milieu à lactose que dans celui à sucre de raisin.

Ensemencé dans le blanc d'œuf gélatinisé le coccus liquéfiant se développe avec production de bulles de gaz.

L'analyse des gaz produits par le coccus liquéfiant a été faite de la manière suivante. Nous avons ajouté à du bouillon une certaine quantité de gélatine pour épaissir un peu le milieu nutritif. Ce milieu, ainsi qu'Eisenlohr l'a fait remarquer, est, en effet, plus propice à cette recherche. Un tube à dégagement fixé au ballon débouchait sous la cuve à mercure. Les gaz recueillis étaient formés d'acide carbonique, d'ammoniaque, d'hydrogène sulfuré, d'oxygène et d'azote. Le gaz de beaucoup le plus abondant était l'acide carbonique.

Dans un autre essai, avec un ballon disposé de même dans lequel le milieu de culture était du blanc d'œuf coagulé et stérilisé, nous n'avons recueilli que de l'acide carbonique (et de l'air préexistant).

Les cultures anaérobies du coccus liquéfiant ont prouvé qu'il s'accommode aussi de ce genre d'existence. Il préfère cependant, à en juger par la rapidité de son développement, la vie en plein air. Il produit des bulles de gaz et liquéfie la gélatine, dans ces conditions nouvelles.

Il nous reste à mentionner l'influence de l'âge de la

culture sur toutes les manifestations vitales de ce micro-organisme. Les premières cultures obtenues par ensemencement des organes malades donnent toujours le microbe, mais il semble avoir perdu la plupart de ses propriétés : souvent, il ne liquéfie pas la gélatine et, surtout, ne produit pas de gaz. Mais, si l'on reprend quelques semaines plus tard, le tube de bouillon ensemencé avec le fragment d'intestin et laissé tel quel, avec tous les microbes qu'il contient, pour en faire des plaques, on est surpris de voir l'activité du coccus liquéfiant ainsi abandonné à lui-même. Le gaz se produit et la gélatine se liquéfie avec une rapidité beaucoup plus grande. Il semble que les milieux artificiels compliqués ne conviennent pas à cette bactérie et qu'ils neutralisent rapidement ses propriétés. Nous constaterons ce même fait dans les cultures inoculées aux animaux.

Ceci expliquerait le fait observé par les cliniciens de la disposition spontanée de l'emphysème après un temps relativement court.

Disons, pour finir, que les résultats sus-mentionnés ont été identiques, que le microbe fût retiré des organes de l'homme ou de ceux du porc.

2° Reproduction expérimentale de l'emphysème.

Nous ne relaterons ici que les résultats importants de cette période d'expérimentation pour ne pas allonger inutilement notre exposé.

Nous avons inoculé à des lapins et à des cobayes des cultures de colibacille et de coccus liquéfiant soit sous la peau, soit dans les veines, soit dans les parois de l'intestin. Cette première série d'épreuves a été absolument négative. Ni l'un ni l'autre des bacilles inoculés n'a reproduit l'emphysème dans aucun cas et quel que fût le mode de procéder.

Cependant ces expériences nous ont donné :

1° Les effets habituels de l'inoculation du colibacille sur lesquels il n'y a pas lieu d'insister;

2° La preuve que le coccus liquéfiant n'est pas pathogène. Nous avons pu, entre autres, injecter plusieurs centimètres cubes (jusqu'à 5) de bouillon dans la veine marginale

de l'oreille d'un lapin, sans que l'animal en fût incommodé. Cependant, l'injection sous-cutanée a toujours été suivie de la formation d'un abcès au point de l'inoculation, abcès à pus épais, jaunâtre, ne contenant que ce bacille. Cet abcès s'ouvrait et guérissait spontanément. Dans les injections sous-séreuses, il se produisait de la péritonite chronique avec adhérences aux anses intestinales voisines. Ces injections étaient beaucoup plus faibles que les sous-cutanées; l'animal n'en était pas incommodé et il fallait le tuer pour voir ce qui s'était produit.

Devant ces résultats, nous nous sommes demandé si les conditions de l'expérience étaient bonnes. Nous nous sommes rappelé l'influence attribuée par tous les auteurs « aux causes prédisposantes de l'emphysème », et nous avons essayé de les reproduire. Le fait noté avec le plus d'insistance est la stase sanguine autour des vésicules d'emphysème. Il fallait produire ce résultat sans cependant entraver trop fortement la circulation sanguine. Pour obtenir ce résultat, nous avons recouru à l'expérience de Ranvier, ligature de la veine fémorale et section du sciatique. Dans le membre rapidement œdématié, l'injection n'a jamais produit d'emphysème.

La localisation de l'affection au pourtour des petites éraillures de la muqueuse, ou même d'ulcérations consécutives aux ecchymoses, nous avait fait admettre que le micro-organisme avait pénétré directement à travers la muqueuse et non par des chemins détournés. Si cette supposition était exacte, comme la maladie avait pu se produire dans l'estomac et le vagin, il fallait admettre que le coccus liquéfiant peut se développer dans un milieu acide. Pour voir s'il en était ainsi, nous avons traité des cultures en bouillon à l'étuve à 38° par le suc gastrique. Il y avait à ce moment à la clinique médicale un malade atteint de maladie de Reichmann (hyperchlorhydrie). Si le bacille supporte un liquide de pareille acidité, il ne sera pas incommodé par une acidité plus faible. Notre collègue, le docteur Jaccard, a bien voulu recueillir pour nous le suc gastrique du malade. Après l'avoir stérilisé (méthode de Tyndall) nous avons ajouté ce suc à parties égales à des cultures en bouillon du coccus liquéfiant; soixante-

douze heures plus tard, le microbe vit encore. Les ensemencements sur gélatine et agar faits dans le but de vérifier sa vitalité nous ont fait assister à un phénomène intéressant : jamais la production de bulles de gaz dans les cultures n'a été aussi forte que dans les ensemencements de cultures ainsi traitées. L'acidité du milieu joue-t-elle un rôle? rien de plus facile que de le vérifier.

A ce moment, au lieu de cultiver le coccus liquéfiant en milieu alcalin, nous avons utilisé des milieux acides. Celui qui semblait le mieux convenir était un milieu acidifié avec un acide organique. Nous avons choisi l'acide lactique qui se retrouve si fréquemment dans l'estomac des personnes à digestion irrégulière. Des tubes de bouillon de gélatine et d'agar furent acidifiés jusqu'à réaction bien nette, et le bacille y fut ensemencé. La croissance fut légèrement plus lente que dans les milieux alcalins; cependant elle fut active et s'accompagna d'une abondante production de gaz. Notons, en passant, qu'une trop grande acidité du milieu empêche le développement du coccus liquéfiant.

Une culture dans du bouillon acidifié fut injectée à un cobaye le 14 juin 1895 de la manière suivante : 1/10 de seringue de Pravaz à la face postérieure de l'estomac; 1/10 dans la paroi du gros intestin, et les 4/5 restants à la face interne de la cuisse dans le tissu cellulaire. Cette dernière injection ne produisit aucun résultat.

Le 29 juin 1895, le cobaye mourait très amaigri, à la suite d'une entérite aiguë. Je pris les parties de l'estomac et de l'intestin où les injections avaient été faites et les plaçai dans de l'alcool absolu après avoir ensemencé des plaques de gélatine et d'agar avec les liquides de la sous-muqueuse. Ces plaques fournirent le microbe injecté.

A l'examen microscopique des préparations, je trouvai des vésicules microscopique d'emphysème près des points où l'injection avait été faite. Il n'y avait point de cellules géantes, mais une lymphangite proliférative nette. La disposition des microzoaires dans les tuniques intestinales était la même, au point de vue des amas, que celle que j'avais constatée dans les préparations recueillies sur le cadavre.

Ce premier résultat constituait une forte présomption en faveur de la spécificité du coccus liquéfiant. D'autre part, la démonstration ne pouvait pas être considérée comme absolue à cause de cette entérite dont j'ignorais la cause. Il y avait du moins un renseignement utile pour la suite de l'expérimentation. Je savais que dans l'espace de quinze jours je pouvais espérer un résultat, et ceci était très utile : le coccus liquéfiant n'étant pas pathogène, j'avais un repère pour savoir à quel moment je pourrais sacrifier l'animal pour retrouver le processus en évolution.

Le 18 novembre 1895, j'injectai dans la paroi de l'intestin d'une chienne, en cinq endroits différents, une seringue de culture en bouillon acidifié, âgée de 12 jours (étuve à 37,5°).

En même temps, comme contrôle, une culture de même âge, en bouillon alcalin, fut inoculée dans la paroi du gros intestin d'un cobaye.

Le 9 décembre 1895, le cobaye était sacrifié et les préparations fixées immédiatement par l'alcool absolu. Si les prévisions étaient exactes, il ne devait pas exister d'emphysème aux points d'injection. Il en était, en effet, ainsi. Ceci démontre le rôle important de la réaction du milieu utilisé. Cependant, le milieu alcalin devenant acide par le développement du microbe, il pourrait se produire à un certain moment des conditions telles que l'emphysème pût se produire ?.

Le 15 janvier 1896 la chienne, déjà inoculée en novembre 1895, recevait dans le vagin une injection sous-muqueuse d'une culture en milieu acidifié. Elle fut tuée le 16 mars 1896. L'intestin ne montrait rien de particulier. Par contre, on voyait dans le vagin, le long de la colonne postérieure, de petits kystes, de la dimension de grains de mil. L'analyse bactériologique y décela le microbe injecté à l'état de pureté.

Le 9 juin 1896, une injection de coccus liquéfiant cultivé en milieu acide, retiré de l'intestin d'un porc fut faite dans le vagin d'une chienne et une autre du même organisme cultivé en milieu alcalin dans l'intestin d'un lapin. Les deux animaux furent sacrifiés dans la seconde semaine du mois

d'août 1896. Le vagin contenait de nombreux kystes, tandis que chez le lapin, on ne trouvait rien de particulier.

Il n'y a pas lieu d'insister beaucoup sur la description microscopique de la maladie expérimentale ; il faudrait pour cela répéter la première partie de notre travail. En résumé, à la suite de l'injection du coccus liquéfiant, on voit apparaître après peu de jours dans la sous-muqueuse, près du point où l'injection a été faite, des vésicules d'emphysème. Ces vésicules sont tapissées d'endothélium avec un dépôt fibrineux à leur face interne. Au voisinage de ces formations, l'endothélium des vaisseaux lymphatiques prolifère et forme des cellules polyédriques, souvent à deux noyaux. Les cellules géantes demandent un temps plus long pour apparaître. Nous ne les avons constatées nettement, soit dans la paroi du kyste, soit dans le tissu interstitiel, que dans le vagin de la chienne tuée soixante et onze jours après l'inoculation.

Si maintenant nous voulons nous rendre compte de la pathogénèse de l'emphysème, d'après l'expérimentation, voici comment on peut l'interpréter. Les microzoaires pénètrent dans le tissu sous-muqueux à travers les éraillures de la muqueuse. Ces éraillures sont consécutives aux ecchymoses dont la formation est facilitée par la stase sanguine. Ils se fixent en amas dans les lymphatiques, formant ainsi des embolies multiples qui arrêtent la circulation de la lymphe et font dilater le vaisseau. Leur développement dans ce milieu s'accompagne de production de gaz. Ces gaz dilatent le vaisseau, lentement, jusqu'à la formation des kystes. Cette lenteur d'accroissement vient de ce que les gaz se forment en petite quantité et qu'une partie diffuse à travers la paroi. En même temps, l'endothélium irrité prolifère et les cellules géantes se produisent. Mais, l'activité du coccus étant bientôt épuisée, le gaz se résorbe, les kystes s'effacent et il ne reste plus que les traces de la lymphangite proliférante comme preuve de l'affection.

Nous croyons avoir fourni nettement la preuve complète de l'origine bactérienne de l'emphysème interstitiel, *preuve qui n'a pas été faite avant nous*. Nous ne voulons pas essayer de classer dans la flore bactérienne le micro-organisme que

nous avons étudié : les termes de comparaison nous font défaut pour cela. Cependant, il nous paraît être voisin des ferments lactiques, dont il se distingue par la liquéfaction de la gélatine. Nous ne sommes pas encore fixé sur son habitat extérieur ; il nous paraît cependant probable qu'il vit en saprophyte dans l'eau.

Pendant que nous mettions la dernière main au présent mémoire, nous fûmes rendu attentif à un travail du Dr Lindenthal, publié dans les deux premiers numéros de 1897 de la *Wiener Klinische Wochenschrift* sur l'étiologie de la *Colpohyperplasie cystique* [1].

Lindenthal a examiné au point de vue bactériologique un cas d'emphysème du vagin chez une femme morte de péritonite purulente diffuse à la suite d'une endométrite suppurée *post partum*. Dans des cultures anaérobies, cet auteur a isolé un bacille qui se rattache par ses propriétés au groupe des anaérobies producteurs d'œdème. Ce bacille se colore par la méthode de Gram. Il est très pathogène pour les cobayes et les souris, il l'est moins pour les lapins. L'injection est suivie dans l'espace de douze à trente heures de mort avec emphysème sous-cutané et production d'un exsudat sero-hémorrhagique avec présence de gaz. Dans le vagin, les résultats de l'injection sont les mêmes.

Il s'agit là d'un *emphysème aigu* qui n'a rien de commun avec celui que nous avons décrit, dont la marche est essentiellement chronique. Les modifications que nous avons constatées ne peuvent se produire dans l'espace de vingt-quatre heures. Il semble donc qu'il y aurait lieu de distinguer deux formes d'emphysème interstitiel, l'*emphysème aigu* (Lindenthal) et l'*emphysème chronique* (Dupraz). Si le bacille de Lindenthal était le seul agent de la maladie, nous ne l'aurions pas trouvé dans nos cultures, mais nous l'aurions vu dans nos coupes, coloré par le Gram. Or, nous venons de faire de

1. La bibliographie de ce travail est incomplète. Il n'y est pas fait mention de notre note publiée dans la *Revue médicale de la Suisse Romande*, ni de notre communication au IIe Congrès international de Gynécologie à Genève, en septembre 1897.

nouveaux examens qui ne montrent aucun bacille coloré par ce procédé.

Au cours de nos recherches, M. le professeur Zahn nous a remis un cas d'emphysème du vagin chez une femme morte de pyémie avec pyélonéphrite dans lequel l'examen ne nous avait montré que le colibacille et que nous avions, de ce fait, écarté en admettant que c'était un emphysème de putréfaction. Nous n'avions pas fait la recherche des anaérobies. Ce cas serait-il le même que celui de Lindenthal? le fait est possible. Malheureusement il est trop tard pour le constater.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ANDRAL. — *Anatomie pathologique*, I, p. 421.

BANG. — *Luftholdiges Kyster i Väggen af Ileum og i bydannet Bindevâv pa sammes serosa. Aftryk in Nord. Med. Arkiv.*, 1876, VIII, n° 18.

CAMARGO. — *Recherches anatomiques sur l'emphysème spontané des sous-muqueuses*. Thèse de Genève, 1891.

CHIARI H. — *Ueber die Gascysten der menschlichen Scheide, eine histologische Studie Prague*, 1885. *Zeithscr. f. Heilk.*, vol. VI.

COMBALUSIER. — *Pneumopathologie ou traité des maladies venteuses*, 1754, vol. I, p. 89 (cas de Duvernoy).

EPPINGER. — *Vierteljahrschrift f. pr. Heilkunde*, 1873, vol. 120, p. 32.

EISENLOHR. — *Das interstitielle vaginal-Darm, und Harnblasen emphysem zurückgeführt anf gasentwickelnde Bakterien.* Zurich, 1888.

HUGHIER. — *Mémoires de la Société de Chirurgie*. Paris, 1847.

JACOBS FILS. — *Archives de physiologie normale et pathologique*. 1888, vol. 20, p. 261. Kystes vasculaires du vagin.

KUMMEL W. — *Ueber cystische Bildungen in der Vagina und im Vestibulum Vaginale.* Thèse de Strasbourg, 1888.

MAYER. — *Journal de Hufeland*, 1815.

MACHIAFAVA. — *Contribution à l'étude des kystes de l'intestin. — Archives italiennes de biologie*, tome I, p. 429, 1882.

ROTH. — *Ueber das sogenanente Lutfblasengekröse des Schweines, Pneumatosis cystoïdes intestinorum. — Archives suisses de méd. vétér.*, 1889.

WINKEL. — *Ueber die Cysten der Scheide*, 1871.

WINANDS. — *Ueber einen Fall von Gascysten in der Darmwand und in peritonitischen Pseudomembranen.* — In *Contributions à l'anatomie pathologique et à la pathologie générale du prof.* E. Ziegler, vol. XVII.

ZWEIFEL. — *Die Vaginitis emphysematosa oder Colpohyperplasia cystica noch Winkel. — Archives de gynécologie*, vol. XII., cahier 1.

(Pour la littérature de l'emphysème vaginal nous avons fait de larges emprunts à la monographie de Chiari.)

gicale pour la raison bien naturelle que les microbes tuberculeux y présentent une virulence moindre et parce qu'il est facile d'y suivre la marche de la guérison.

Je ne me crus pas autorisé à employer des cultures très virulentes, bien que probablement j'eusse eu entre mes mains, avec le sérum antistreptococcique de M. Marmorek, le moyen d'arrêter une infection trop violente. Je crus néanmoins que le risque était trop grand. Aussi je n'employai au commencement que des cultures de bouillon d'un microbe d'érysipèle, que je cultivais pendant un temps assez considérable et qui, à une dose de 30 centimètres cubes en injection intra-veineuse, tuait généralement un lapin en trois jours. J'employais des cultures de ce microbe qui avaient été portées à l'étuve à la température de 37° C. pendant quarante-huit heures et ensuite étaient restées à la température de l'appartement de huit à quatorze jours. Dans ce dernier cas la culture était morte; dans le premier cas, en revanche, il y avait des bactéries vivantes, mais d'une très faible virulence. Je fis des injections sous-cutanées de ces cultures à raison de 1/3 à 1 gramme par dose, le plus souvent avec une semaine d'intervalle. La réaction était faible : rougeur et sensibilité à l'endroit où avait eu lieu l'injection, pendant deux jours; une infiltration disparaissant bientôt, parfois une augmentation de température à 38°-39° C. apparaissant le soir du même jour ou le lendemain et précédée de légers frissons, très rarement abcès. Une albuminurie passagère a été observée dans un ou deux cas exceptionnels.

Depuis le mois de juin de cette année[1], je me suis servi d'une culture prise dans le pharynx d'un malade qui venait d'avoir un érysipèle de la face, et cette culture a si peu de virulence que 50 grammes injectés dans les veines ne réussissent pas à tuer un lapin. Cette culture, que j'ai principalement employée pour les enfants, a été injectée à raison de un demi à 2 grammes, deux fois par semaine. L'infiltration apparaît, mais disparaît bientôt; parfois il y a une fièvre légère; mais tout dernièrement j'ai observé coup sur coup des

1. 1896.

abcès, provenant d'une impureté accidentelle des cultures auxquelles s'étaient mêlés des staphylocoques. Je n'ai pu observer aucun inconvénient plus grave, que ceux déjà énumérés, durant le cours de mes injections contre la tuberculose.

La plupart de mes malades ont été traités à l'hôpital de Sabbatsberg et à l'hôpital des enfants malades de la princesse Louise, à Stockholm.

Je passe maintenant à une courte énumération des cas particuliers.

Observation I. — L..., relieur, âgé de 26 ans. A 5 ans atteint d'une coxalgie gauche dont il fut opéré trois ans plus tard. En 1893 il fut pris de douleurs dans les hanches, contre lesquelles on fit des injections de glycérine iodoformée à l'hôpital de Sabbatsberg. Malgré cela plusieurs fistules s'ouvrirent dans les hanches et elles ont persisté depuis, malgré des opérations chirurgicales répétées.

Le 2 février 1896, je fis la première injection. Le patient était extrêment pâle et amaigri, n'avait aucun appétit, se sentait fatigué, avait des frissons de temps en temps. Il allait à l'hôpital tous les deux jours pour renouveler ses pansements, s'appuyant sur une béquille et une canne. La hanche gauche était très enflée, la peau de cette région était tendue, brillante, comme vernie. Sur la face externe de la hanche et dans l'aine gauche s'ouvrent 10 fistules, en partie communiquant entre elles en partant de l'os. Elles sécrètent une grande quantité de pus ayant mauvaise odeur. Les ouvertures des fistules sont entourées de granulations pâles, spongieuses. Dans le pus je trouvai des streptocoques et des staphylocoques, et un microbe parfaitement semblable au microbe de la pseudo-diphtérie par ses propriétés de coloration, immobile, non pathogène pour les cobayes, mais croissant plus vite et en colonies plus grandes et plus plates sur le sérum sanguin, que le microbe ordinaire. Après deux injections les frissons cessèrent, l'appétit revint et la sécrétion diminua en même temps que l'odeur disparut presque entièrement. Le malade a jusqu'au 24 juin reçu une injection par semaine. Son aspect pendant ce temps s'est beaucoup amélioré, son teint est devenu plus frais et l'appétit étant bon il a pris de l'embonpoint. Il se meut avec plus de facilité et a pu quitter sa béquille. De plus il a recommencé à travailler, ce qu'il n'avait pu faire depuis 1893. Petit à petit les fistules se sont guéries, mais en juillet il en restait encore 5, lesquelles toutefois sécrétaient très peu et visiblement allaient s'améliorant. L'infiltration de la hanche a beaucoup diminué et la peau a maintenant un aspect naturel. Depuis le 24 juin il se repose des injections et habite la campagne. On n'a rien fait d'autre que de laver les fistules et renouveler les bandages.

Obs. II. — Mme E..., 31 ans. Ostéochondrite tuberculeuse depuis 1894. Fut opérée à l'hôpital de Sabbatsberg; depuis lors, fistules. Le journal de l'hôpital porte : En août 1894, douleurs dans le dos sous les omoplates. Un mois plus, tard tout d'un coup douleur violente au côté droit du sternum, après quoi bientôt apparut un abcès très douloureux qui au bout de quelque temps s'ouvrit et laissa échapper une grande quantité de pus caséeux, inodore. Au bout de deux mois la fistule guérit et la douleur disparut. Bientôt, nouvel abcès, et fistule à la partie inférieure du sternum, en même temps que la fistule ancienne s'ouvre de nouveau. Jamais aucun symptôme du côté de l'épine dorsale. Aucune autre maladie précédente. Elle nie la syphilis. Admise à l'hôpital de Sabbatsberg le 30 avril 1895. Le 1er mai, évidement d'un foyer de carie au côté gauche du sternum, à l'attache de la 6e côte, on trouva un foyer de carie s'étendant en haut derrière le sternum sur une longueur d'environ 4 centimètres. Pendant le séjour à l'hôpital il se forme plusieurs fistules à l'endroit opéré. Elle reçut à l'hôpital, entre autres remèdes, du mercure thymolique et des bâtonnets d'iodoforme dans les fistules. La patiente était pâle et misérable, incapable de travailler, avait des frissons de temps en temps, et souffrait de la fièvre; point d'appétit. Le long du côté gauche du sternum existe une enflure considérable où s'ouvre une double rangée de fistules au nombre de 7 avec des granulations fongoïdes à l'ouverture, sécrétant une grande quantité de pus où l'on trouva des staphylocoques et le même microbe semblable au bacille pseudo-diphthérique signalé dans le cas précédent. En sondant on sent en plusieurs endroits l'os nu. Quand elle tousse, on voit apparaître, dans deux des fistules inférieures, des gouttes de pus. Après la première injection les frissons cessèrent ainsi que la fièvre et l'appétit augmenta énormément. Elle reçut une injection par semaine et la sécrétion diminua au fur et à mesure, l'enflure du sternum disparut et les fistules se guérirent. Actuellement il reste une fistule qui sécrète très peu[1]. Elle a pris de l'embonpoint, son aspect s'est beaucoup amélioré et elle peut travailler de nouveau. Avec la raclure d'une des fistules je faisais une injection intrapéritonéale à un cobaye qui mourut de tuberculose au bout d'un mois. Un autre cobaye, injecté le 17 mai, fut tué le 20 août. La rate était très grosse, avec de grandes parties d'un blanc jaunâtre, il en était de même du foie. Les ganglions médiastinaux et bronchiques étaient énormes, les poumons étaient envahis de la grosseur de graines de chanvre, et d'apparence grise gélatineuse.

Obs. III. — Alma C..., 2 ans. Fut admise à l'hôpital des Enfants[2] le 1896. Fistules au deux cous-de-pied et sur le côté externe de l'articulation du coude gauche. L'os est à nu sur le pied gauche et dans l'arti-

1. Maintenant (11 octobre 1896) elle est parfaitement guérie.

2. J'emploie ici et dans la suite cette dénomination raccourcie au lieu du nom officiel : « l'Hôpital de la Princesse-Louise pour les Enfants malades »

culation du coude gauche sur une étendue de 2 à 3 centimètres. Dans le pus on voit des diplocoques et des streptocoques en chaînettes courtes. La malade est pâle et sans appétit. Un cobaye inoculé le 17 juin avec la raclure d'une fistule mourut dès le 4 juillet de tuberculose. La première injection fut faite le 11 mai. Elle reçut ensuite des injections 2 fois par semaine, s'améliora avec persistance, l'appétit augmenta, son poids également, elle jouait et commençait à se tenir sur ses jambes. En juillet la fistule du pied droit était guérie. Au coude et au pied gauche la sécrétion était très faible, mais on touchait toujours l'os nu. Il était question de lui faire une opération, lorsqu'on dut lui faire quitter l'hôpital en juillet pour cause de coqueluche. Son poids avait alors augmenté d'un kilogramme. Cette dernière affection lui fit du tort, car la sécrétion des fistules augmenta et les plaies prirent un mauvais aspect, mais la fistule du pied droit resta guérie. Elle devait ensuite être traitée dans la policlinique; mais après s'être présentée deux fois elle ne se montra plus.

Obs. IV. — Alfred Z..., 9 ans, policlinique de l'hôpital des Enfants. Affections tuberculeuses des os et des parties molles depuis 1892, passagèrement guéries après opération. Une fistule de 2 centimètres de profondeur existe dans le talon gauche depuis le commencement de l'année. La première injection est faite le 22 mai 1896. Guéri le 17 juin 1896, le malade continue encore à se bien porter et a bien meilleure mine. Le 22 mai un cobaye infecté mourut de tuberculose.

Obs. V. — Gustave G..., 9 ans. Admis à l'hôpital des Enfants le 29 mai 1896. Première injection le 30 mai. Une plaie longue de plusieurs centimètres, impure, sécrétant du pus, à la partie interne de la jambe droite, reste d'un grand abcès ouvert au milieu d'avril. Opéré précédemment pour des affections tuberculeuses aux jambes. Guéri le 2 juillet.

Obs. VI. — Elis W..., 2 ans et demi, à la policlinique de l'hôpital des Enfants. Enflure au pied droit en octobre 1895; opération en janvier 1896 à l'hôpital des Enfants; depuis, apparition d'une fistule. Au mois de juin la fistule fut raclée. Sur le côté interne du pied droit, devant et au-dessus de la malléole, existe une plaie longue de 3 centimètres et large de 2 centimètres, aveec des granulations flasques. Du centre il s'écoule du pus; la sonde passée en cet endroit ressort par une ouverture plus petite dans la partie dorsale du pied. Le pied d'ailleurs est très enflé. Dans le pus on trouve des streptocoques. La nutrition est mauvaise; le patient est pâle. Un cobaye fut injecté dans le péritoine avec des granulations le 20 juin. Tué le 20 août, il présentait les signes ordinaires de la tuberculose.

Première injection le 20 juin. L'enfant s'améliora bientôt sous l'influence du traitement. Il a pris des couleurs et de l'embonpoint. Les plaies commencèrent à se guérir, mais le 17 juillet on observa

de la fluctuation à la partie dorsale du pied. On fit une incision et l'on retira de la matière osseuse cariée, du tarse. Le 21 juillet, la plaie à la face interne du pied était guérie complètement. Le 14 juillet, la plaie au dos du pied ainsi que la plaie résultant de l'opération étaient guéries. En juillet, le malade présentait des symptômes de spondylite pour lesquels il fut admis à l'hôpital.

Obs. VII. — Bror D..., 8 ans, entré à l'hôpital des Enfants le 8 avril 1896. Première injection le 20 juin. Plaies de la taille d'une pièce de deux francs avec granulations fongoïdes à la partie interne du pied droit derrière la malléole, communiquant avec une ouverture sur le côté extérieur. Dans le pus se trouvent des staphylocoques, on voit un grand paquet de glandes sur la face interne de la cuisse droite au-dessous de l'aine avec une ouverture longue de plusieurs centimètres persistant depuis l'opération. Un cobaye injecté avec des granulations le 23 juin mourut de péritonite purulente le 2 juillet. Le 6 juillet les fistules au pied étaient guéries. Les glandes diminuèrent et la plaie de la cuisse également. Le 14 juillet on sentait de la fluctuation à la face externe de la jambe droite et en un point limité auprès du paquet de ganglions. On fit une incision par laquelle s'évacua un pus fluide caséeux, sans odeur. Un lapin fut inoculé avec ce pus, dans la chambre antérieure de l'œil le 21 août ; le résultat était négatif encore au 10 octobre. Je crois pourtant d'après la forme de la maladie qu'il faut y voir de la tuberculose. L'enfant quitta l'hôpital guéri, le 18 septembre. Son poids avait augmenté de 450 grammes.

Obs. VIII. — Erik Walfrid D..., 7 ans. Admis à l'hôpital des Enfants, le 10 avril 1896. Première injection le 3 juillet. Fistule à 3 centimètres en avant de la malléole externe droite s'enfonçant à 2 centimètres dans l'intérieur du pied. Cette fistule s'est produite après une opération le 4 avril. La partie dorsale du pied est très enflée. Dans le pus se trouve la même bactérie semblable au bacille pseudo-diphthérique que j'ai décrit chez les patients n[os] 1 et 2. Le 13 juillet fluctuations. Incision et extraction de tout l'os IV du métatarse. 21 juillet la fistule se trouve guérie. L'enfant a augmenté de 900 grammes. Un cobaye fut infecté avec des granulations le 11 juillet et tué le 22 août, il présentait des lésions tuberculeuses ordinaires.

Obs. IX. — Erik Alexandre L..., 2 ans 10 mois ; policlinique de l'hôpital des Enfants. Ostéo-chondrite tuberculeuse des côtes depuis le commencement de l'année, opérée mais non guérie. Il y a un soulèvement à la partie inférieure droite du sternum avec une ouverture de fistule au fond de laquelle on sent l'os nu. Le 3 juillet, première injection. 8 juillet un cobaye fut injecté avec des granulations et eut la tuberculose. La fistule persista presque sans modification jusqu'au milieu d'août où elle commença à guérir et l'enflure disparut.

Obs. X. — Joseph Gustave A..., 7 ans, à l'hôpital des Enfants. Coxalgie droite, résection en 1892. Sorti de l'hôpital guéri ; mais plus tard des fistules se sont déclarées à la hanche et sur le devant de la cuisse droite. Traité à la policlinique depuis le 7 janvier 1896. Première injection le 15 mai. Une fistule étroite sur le devant de la cuisse droite, s'étend de 4 centimètres vers le haut du ligament de Poupart. Un autre, sécrétant davantage, existe à la face externe du grand trochanter droit ; au fond on sent l'os nu. A la fin de juin la fistule antérieure était guérie, le 24 juillet, la seconde également. Le 17 juin un cobaye fut injecté avec les granulations et mourut de tuberculose le 16 juillet 1896.

Obs. XI. — Werner B..., ouvrier, 17 ans, à la policlinique de Sabbatsberg. Enflure considérable, dure, de la jambe droite, marquée surtout autour et immédiatement au-dessus du cou-de-pied. Une plaie longue de 16 centimètres et purulente s'étend le long du bord interne du tibia ; dans l'angle intérieur de la plaie, la sonde rencontre l'os à nu. Cette plaie persiste depuis l'opération pratiquée sur le tibia en novembre 1894 à l'hôpital de Lövenström près de Stockholm. Il existe une fistule étroite au-dessus de la malléole interne, profonde de 3 à 4 centimètres.

Dans le pus se trouvent des staphylocoques, blancs et dorés et le bacille pyocyanique.

Première injection le 5 juillet. Ce même jour on inocule un cobaye avec des granulations. Il fut tué le 26 août et l'on observa les altérations tuberculeuses ordinaires.

On continua les injections à raison d'une par semaine. La fistule guérit après deux injections. La plaie a été nettoyée et est en voie de guérison ; le 22 août elle avait 14 centimètres de longueur. Une amélioration se fit sentir aussitôt, l'enflure des jambes diminua, la sécrétion également, la plaie bourgeonna et se rétrécit. Le patient peut se mouvoir plus facilement que précédemment. Cette amélioration s'est produite, bien que les conditions de guérison de la plaie soient bien plus défavorables que précédemment. Le malade se trouvait, en effet, précédemment à la campagne et travaillait dans une fabrique de matières explosibles, « Bellite », où son ouvrage lui permettait de rester assis la plus grande partie de la journée ; actuellement il s'est transporté à Stockholm où il travaille dans une forge. Là il est obligé de se tenir debout et de porter de lourds poids pendant dix heures et demie par jour.

Obs. XII. — Martin N..., 5 ans, à l'hôpital des Enfants. On voit une plaie longue de 3 c. et demi et large de 2 à 3 centimètres *à la racine des cheveux*, ayant des bords minés du côté droit du front. Elle se prolonge jusqu'à l'os et n'a guère présenté d'autres modifications que des granulations plus ou moins molles à l'intérieur, depuis le 21 avril, époque à laquelle on y ouvrit un abcès et où l'on réséqua de la matière osseuse cariée. La première injection fut faite le 10 juillet, jour auquel on injecta également un cobaye avec des granulations. La plaie prit un aspect meilleur.

Les bords n'étaient pas minés, la plaie a diminué et est en voie de guérison. L'enfant a une augmentation de poids de 750 grammes.

Obs. XIII. — Uno W..., 4 ans. Tuberculose multiple des os et des chairs aux mains, aux bras, à la cuisse gauche, depuis deux ans et demi. Il a été traité dans deux hôpitaux avec guérison passagère. Première injection le 2 juillet. La première semaine déjà on reconnaît une amélioration visible.

Obs. XIV. —Cécilia G..., 5 ans et demi. Admise à l'hôpital des Enfants le 8 avril 1896. Elle a une apparence scrofuleuse remarquable, avec sa lèvre enflée, son teint pâle et un eczéma qui a résisté à tous les traitements. Sur l'œil droit elle a un leucome étendu. Première injection le 3 août. L'eczéma est presque guéri et l'apparence générale est devenue bien meilleure.

Obs. XV. — Jean O..., 7 ans et demi. Admis à l'hôpital des Enfants le 6 novembre 1893. A été opéré de plusieurs affections tuberculeuses. Le 16 octobre 1895 on extrait par morceaux la plus grande partie du fémur gauche, après quoi trois fistules subsistèrent à la face externe de la cuisse gauche, lesquelles pénètrent jusqu'à l'os. Une d'elles communique avec une fistule de la face interne de la cuisse située au-dessus du genou. La première injection eut lieu le 3 août. Bientôt on observa une amélioration dans son apparence extérieure, la sécrétion diminue et le 4 septembre la fistule et la face interne de la cuisse était guérie. Elle se rouvrit cependant, mais vers le milieu du même mois les 3 fistules de la jambe guérirent. Cependant la fistule centrale s'est rouverte. Néanmoins il n'y a en ce moment aucune communication entre la fistule de la face interne et celle de la face externe, la sécrétion a diminué et l'enfant a augmenté de 1 500 grammes.

Obs. XV. — Édouard-Jules-Waldemar F..., 10 ans et demi, à l'hôpital des Enfants. Il a subi en tout 22 opérations pour tuberculose des os et des ganglions. Il présente en ce moment une fistule à la main et au coude gauches qui pénètre jusqu'à l'os nu et qui a subsisté depuis le commencement de l'année. Il reçut la première injection le 7 août. Les deux fistules guérirent le 9 octobre. Il a augmenté de 1 600 grammes.

Je citerai encore un cas de l'Hôpital des Enfants, que j'ai traité, bien qu'à contre-cœur. C'est un garçon de 12 ans avec fistules tuberculeuses aux mains, aux pieds et au coude gauche, une *spina ventosa* aux médiums des deux mains, tuberculose des poumons et probablement un tubercule du cerveau. Il reçut la première injection le 30 mai. Plusieurs des fis-

tules se guérirent, et les convulsions qu'il avait précédemment à de courts intervalles ne sont pas revenues. Je ne me fais cependant pas d'illusions à son sujet, bien qu'il eût augmenté de 2 800 grammes en poids.

J'ai encore traité quelques autres cas de tuberculose chirurgicale. Mais comme ils ont en même temps été soumis au traitement chirurgical, je ne les cite point ici, comme n'offrant pas une preuve suffisante du pouvoir de mon traitement spécial.

J'ai également essayé ma méthode dans le traitement de 5 cas de lupus, mais bien que j'aie pu observer une amélioration, aucun cas cependant n'a été suivi de guérison complète jusqu'à présent.

Bien que cela n'entre pas dans le cadre du présent exposé, je nommerai encore *deux* cas de lymphadénie aleucémique que je traitais et dont un se termina par la guérison complète, tandis que le second s'est beaucoup amélioré, et un cas de syphilis tertiaire où les symptômes disparurent en un mois.

J'ai présenté ici 16 cas, où j'ai démontré pour la plupart au moyen de l'inoculation sur des cobayes qu'il y avait tuberculose; pour les autres cas je suis en droit de formuler le même diagnostic vu les phénomènes cliniques observés. Dans tous ces cas j'ai obtenu une amélioration si considérable que je puis prétendre qu'on n'en eût point obtenu une pareille par aucune méthode médicale ou chirurgicale connue. Cette amélioration n'est pas seulement locale, mais générale; l'apparence générale des patients ainsi que leur appétit, se sont améliorés, et ils ont augmenté de poids.

Ainsi je considère l'action favorable de ces injections de streptocoques de même que leur innocuité comme constatées. Reste la question de savoir comment elles agissent. A cet égard je crois qu'il est nécessaire d'être circonspect, car rien n'est plus tentant et facile, mais en même temps plus inutile que de poser des hypothèses attrayantes. Je me borne donc à supposer tout simplement que les cultures exercent sur l'organisme une influence stimulante et fortifiante, et par là produisent la guérison. Il ne peut être question d'une destruction directe des microbes tuberculeux, car j'ai vu des abcès tuberculeux se

former pendant le traitement et j'ai pu 1 mois après le commencement du traitement infecter un cobaye de tuberculose au moyen de granulations prises au cas n° 3. Un fait qui plaide pour l'action stimulante et fortifiante du traitement, c'est, à ce qu'il me semble, le résultat obtenu dans les cas de lymphadénie aleucémique et de syphilis tertiaire, et surtout le changement favorable dans l'état général et l'amélioration de l'aspect et de l'appétit que j'ai pu observer chez tous mes patients presque sans exception.

Je crois alors que la méthode remportera ses plus beaux triomphes quand elle sera adaptée à un traitement chirurgical de la tuberculose.

Il me semble également que cela a été un grand avantage de pouvoir employer des cultures non virulentes, de sorte qu'il n'y a jamais eu le moindre danger pour la santé des malades dans l'emploi de la méthode.

J'ai avec intention passé sous silence l'emploi de la méthode dans le traitement de la tuberculose viscérale.

V

NOTE SUR LA MALADIE DITE

MASTITE CHRONIQUE DIFFUSE

Par M. G. POUJOL

Chef des travaux d'anatomie pathologique à la Faculté de médecine de Montpellier.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE)

PLANCHE VI

La maladie dont je rapporte un exemple est surtout définie par ses caractères cliniques. On sait qu'il existe une affection du sein dont le trait le plus frappant est la formation de nodosités, tantôt petites et très multipliées, tantôt moins nombreuses et atteignant un plus grand volume. Cette affection se distingue des inflammations banales les plus torpides en ce que les nodosités ne suppurent pas; elle se sépare des fibro-adénomes multiples en ce que les nodosités n'acquièrent jamais la mobilité des tumeurs encapsulées, et n'ont pas de tendance à un accroissement indéfini; mais peuvent au contraire diminuer de volume. La maladie se développe le plus fréquemment chez des femmes âgées de plus de quarante ans. La formation de nodosités peut être précédée d'une période de tension douloureuse de la glande ou être le premier phénomène aperçu par les malades. On observe quelquefois l'écoulement par le mamelon de sécrétions de divers aspects. En ce qui concerne les terminaisons de la maladie, on sait à n'en pas douter qu'à la période de nodosités peut succéder une rétraction atrophique poussée aux dernières limites. Cette terminaison n'est pas fréquente :

il semble que dans la plupart des cas l'involution atrophique soit assez lente pour équivaloir à une période d'état.

Les nodosités caractéristiques tâtées à travers la peau, donnent par leur dureté et leur apparente circonscription l'impression de nodules fibreux. La tendance à l'atrophie secondaire rendait vraisemblable que la maladie consistait en une formation fibreuse de nature inflammatoire et se rangeait ainsi dans les scléroses. On l'appela donc mastite interstitielle diffuse, induration bénigne, cirrhose de la mamelle.

La maladie en question n'est pas fréquente; et l'ablation de la glande n'est indiquée que dans des cas spéciaux. Aussi a-t-on rarement l'occasion de pratiquer des examens anatomiques, et les documents de cet ordre n'existent pour ainsi dire pas dans la littérature. La thèse de Phocas [1], sur la « maladie noueuse de la mamelle », est écrite sur des documents cliniques. Billroth [2] a observé un seul cas, remarquable par le degré de l'atrophie; il n'a pas eu occasion de pratiquer d'examen anatomique. Kœnig [3] est certainement l'auteur le plus documenté, aussi bien au point de vue anatomique que clinique. Il a eu occasion de faire l'étude histologique de quelques-uns des cas qui sont venus à son observation. Malheureusement il rend compte très succinctement des résultats de ses examens, et il est difficile d'après les quelques indications qu'il donne de se figurer exactement les lésions qu'il a observées. Pour ces raisons j'ai cru qu'il n'était pas inutile de publier l'observation que voici :

Observation. — V. D..., 43 ans, entre le 8 décembre 1895 dans le le service de M. le professeur Tédenat, pour une affection du sein gauche. Cette dame a été réglée à 14 ans et jouit d'une menstruation régulière. Elle a eu deux enfants, alors qu'elle était âgée de 25 ans et de 34 ans ; elle ne les a pas nourris. Les seins ont continué de sécréter un peu de lait longtemps après le second accouchement.

Pas d'antécédents pathologiques notables.

Vers le mois de janvier 1895, elle s'est aperçue que le mamelon

1. Phocas, Thèse de Paris, 1886.

2. Billroth, *Krankheiten der Brustdrüsen*, p. 31, in *Deutsche Chirurgie*, von Billroth und Luecke.

3. Kœnig, Pathologie chirurgicale spéciale. Paris, 1889, p. 92.

gauche se rétractait dans l'intérieur de la glande. Cette particularité ayant appelé l'attention de la malade sur le sein gauche, elle constata l'existence d'une induration du volume d'une noix. La rétraction du mamelon est restée stationnaire depuis cette époque. Il n'y a jamais eu à aucun degré de sensation douloureuse d'aucune sorte. Le sein ne devenait pas sensible au moment des règles.

Les deux seins sont volumineux. Le sein gauche ne se distingue de l'autre, à la vue, que par l'enfoncement du mamelon. A la palpation on a la sensation d'une tuméfaction diffuse. Toute la région sous-mamelonnaire est occupée par une induration dont les limites sont difficiles à préciser; la peau est adhérente aux parties indurées, la périphérie de la glande a gardé sa souplesse. En exprimant le mamelon on provoque l'issue d'une faible quantité d'un liquide blanc jaunâtre, puriforme. Pas d'adénopathie. La mamelle droite est saine.

La malade est très préoccupée de son état, et réclame l'intervention. Le sein est enlevé le 12 décembre.

La plaie se cicatrise rapidement. Dix mois après l'opération (octobre 1896), rien n'est survenu dans la cicatrice ni dans l'aisselle, et il est permis de juger que la guérison définitive est obtenue. Le sein droit reste normal.

La glande enlevée est volumineuse et surchargée d'une grande quantité de graisse. La masse adipeuse est sillonnée de traînées fibreuses dures, sans souplesse, d'un blanc brillant, les traînées sont confluentes au voisinage du mamelon, et donnent par là l'explication de l'induration de la région perçue au palper: car il n'existe pas de bloc fibreux compact. Au sein des traînées, on distingue facilement les canaux galactophores dilatés; loin du mamelon et dans un siège où les sections des canaux excréteurs sont normalement inappréciables à l'œil nu, les sections transversales des canaux apparaissent nettement comme des cercles mesurant jusqu'à 3 millimètres de diamètre. De plus, en comprimant latéralement les traînées fibreuses, on exprime des canaux galactophores des moules d'une substance blanc jaunâtre, comme butyreuse. Ces moules sortent des sections des canaux excréteurs comme d'une filière sous forme de cylindres ayant jusqu'à un centimètre de longueur. Toutes les parties de la glande se ressemblent. Aucune autre lésion n'est appréciable à l'œil nu.

Divers fragments ont été fixés et coupés suivant les méthodes usuelles. Les fixateurs employés ont été le liquide de Roule pour les fragments volumineux, le liquide de Flemming pour les petites parcelles. Les coupes ont été pratiquées après inclusion dans la paraffine. On a coloré suivant le fixateur avec le carmin, l'hématoxyline ou la safranine. L'éosine et l'acide picrique ont servi comme colorants de fond.

Examen histologique. — La glande est complètement remaniée dans sa structure par deux circonstances principales :

une adipose envahissante et la dilatation des canaux excréteurs.

Adipose. — La transformation adipeuse du tissu fibreux est beaucoup plus accentuée que dans les différents types de mamelle au repos que j'ai eu occasion d'étudier. Dans la mamelle en dehors de la lactation on observe communément au sein du tissu adipeux d'épais cylindres fibreux dans lesquels les canaux galactophores cheminent pour ainsi dire noyés. Ici le tissu adipeux tend à se substituer complètement au tissu fibreux et n'en laisse subsister que des gaines minces circonscrivant le calibre des canaux excréteurs. Là où ces gaines ont encore une certaine épaisseur on peut juger, par l'existence de vésicules adipeuses dans leur zone marginale, que la transformation adipeuse continue de se faire à leur périphérie.

Dilatation des canaux galactophores. — La dilatation des canaux galactophores est, avec la surcharge graisseuse, la lésion la plus frappante au premier coup d'œil. On ne voit plus ici les étroites lacunes à contour souvent irrégulier qui représentent normalement les sections des canaux galactophores. Les coupes sont criblées de pertes de substance dont le contour est souvent régulier, circulaire ou ovalaire. Les plus étendues ont jusqu'à 2 et 3 millimètres de diamètre. Les plus petites ne sont visibles qu'à l'examen microscopique. Il est manifeste que la dilatation s'étend à l'ensemble de l'appareil excréteur et affecte jusqu'aux plus petits canaux au voisinage de leur terminaison dans les grains glandulaires.

Certains canaux sont plongés en plein dans le tissu adipeux et séparés de ce dernier seulement par une mince couche fibreuse; d'autres sont pourvus d'une gaine fibreuse plus développée. Mais dans tous les cas on peut observer que les couches de ces parois fibreuses sont stratifiées et concentriquement disposées autour du calibre du canal. Cette disposition est l'exagération de la disposition normale : dans la glande saine, les canaux excréteurs n'ont qu'une mince paroi fibreuse propre, dont l'arrangement en strates concentriques est parfois à peine appréciable. Dans le cas particulier, la formation d'une paroi propre souvent épaisse

et à strates concentriques multiples pouvait être rapportée au simple tassement des faisceaux fibreux ou à une néoplasie inflammatoire. Cette dernière explication paraît être la vraie. Si l'on examine les canaux dont la dilatation est poussée à un faible degré, on peut en trouver un certain nombre où la couche épithéliale est doublée d'un tissu fibroplastique dont les gros noyaux conjonctifs concentriquement disposés ne laissent pas de doute sur la réalité d'une néoplasie fibreuse. Sur des canaux plus volumineux la paroi est constamment de tissu fibreux dense, et la néoformation inflammatoire n'est pas évidente, sans doute à cause de la lenteur du processus néoformatif. Néanmoins celui-ci s'affirme par ses effets, et c'est à lui qu'il faut rapporter la formation des gaines fibreuses propres autour des canaux excréteurs, tandis que l'adipose réduit progressivement le tissu fibreux ancien de la glande.

Moules intracanaliculaires. État de l'épithélium. — Dans l'intérieur des canaux excréteurs on aperçoit la section des moules de cette substance butyreuse qui les remplit. Comme je ne vois pas d'autre origine possible à ces moules que les altérations dégénératives de l'épithélium des canaux galactophores, c'est ici le lieu de parler de cet épithélium. Examiné sur les très fins canaux excréteurs au voisinage des grains glandulaires on le trouve semblable à ce qu'il est normalement, c'est-à-dire formé d'une couche très régulière de cellules cylindriques, basses, doublée d'une couche de cellules de remplacement, couche moins régulière que la première et plus ou moins complète et apparente suivant les points examinés. Dans des canaux plus volumineux on peut encore trouver un épithélium de même type, où la régularité des dispositions et des réactions colorantes ne permet de reconnaître aucune lésion. Sur d'autres sections, l'épithélium ne présente pas ses caractères normaux : tantôt il se compose de plusieurs strates de petites cellules à noyau diffusément coloré ; tantôt il est composé de deux couches seulement, comme à l'état normal, mais la couche interne est formée de petites cellules cubiques très basses, dont le protoplasma prend fortement les colorations de fond, et dont les petits

noyaux atrophiés se teintent diffusément par les colorants nucléaires. Enfin l'épithélium a complètement disparu de la paroi d'un grand nombre de canaux, notamment des plus volumineux : et il n'est pas permis de croire qu'il a été mécaniquement entraîné par un accident de préparation quand on voit le moule butyreux encore présent dans l'intérieur du canal excréteur appliqué directement sur la paroi fibreuse, sans interposition de l'épithélium.

Quant au moule butyreux lui-même, comme les acini ne présentent pas de lésions de l'épithélium, ainsi que je dirai tout à l'heure, il ne me semble pas possible d'en rapporter la formation à une autre cause que la desquamation de l'épithélium des conduits excréteurs. La masse est formée pour la plus grande partie de débris n'offrant pas de trace de noyau et dont l'origine cellulaire n'est donc pas évidente. Mais d'autres squames ont encore un petit noyau anguleux fortement coloré, semblable aux noyaux des cellules épithéliales qui desquament au voisinage. Aux débris épithéliaux se mêlent quelques leucocytes mono ou multinucléés.

Il me paraît qu'on peut attribuer à la production même de ce moule concret la dilatation dont sont atteints les canaux excréteurs.

Lobules glandulaires. — Les grains glandulaires sont disséminés dans le tissu fibreux autour des canaux galactophores dilatés. Certains sont tout à fait normaux, dans certains autres les acini sont dissociés par le tissu fibreux ainsi que dans l'involution normale de la glande. Mais on observe aussi dans certains lobules des lésions se rattachant à l'ensemble des lésions dont la glande est atteinte. C'est en première ligne l'infiltration par des lymphocytes du tissu conjonctif interacineux : cette infiltration est de nature inflammatoire, et, tant par la forme des petites cellules que par leur nombre, impossible à confondre avec la richesse normale en noyaux du tissu conjonctif interacineux. En seconde ligne, on peut observer parfois que la dilatation des voies d'excrétion s'étend jusqu'aux culs-de-sac sécrétoires, de sorte que la lumière de l'acinus, très faible à l'état normal, devient largement apparente. Enfin la dilatation des culs-de-

sac peut transformer quelques très rares lobules en une réunion de petits kystes microscopiques; mais cette circonstance tout à fait exceptionnelle, et que j'ai mentionnée pour être complet, est insignifiante dans l'ensemble des lésions. J'ai longuement cherché dans les préparations le groupe d'acini kystiques que j'ai représenté figure 9.

Diapédèse. — La nature inflammatoire de l'affection est signée de la manière la plus évidente par l'existence de nombreux foyers d'infiltration lymphocytique dans les gaines fibreuses péricanaliculaires. Les lymphocytes sont tantôt infiltrés en nappes entre les couches concentriques des tuniques fibreuses, tantôt ils sont réunis en petits foyers circonscrits qui à très faible grossissement ne se distinguent pas des grains glandulaires; mais si on les examine à fort grossissement, on n'y trouve pas trace d'acini, mais seulement un amas de lymphocytes ordinairement parcouru par des capillaires dont l'endothélium présente l'augmentation de volume et de nombre qu'on trouve dans l'inflammation. Enfin un certain nombre de ces amas représentent de petits abcès microscopiques : les éléments du tissu ont disparu, et les lymphocytes comblent une perte de substance. Ces petits abcès histologiques, inappréciables à l'œil nu, ne peuvent entrer en ligne de compte dans l'appréciation générale du processus.

Quelques points des parois des canaux galactophores présentent les caractères d'une inflammation vive. Ces territoires, riches en cellules conjonctives, sont en outre infiltrés non plus de lymphocytes, mais de leucocytes multinucléés. C'est sans doute dans des points semblables que ces derniers éléments traversent l'épithélium pour entrer dans la constitution des moules intracanaliculaires.

Les vaisseaux sont normaux.

En résumé la dilatation des canaux galactophores est la lésion principale. Cette dilatation paraît sous la dépendance d'une altération dégénérative de l'épithélium de ces canaux amenant la production à leur intérieur d'un moule concret. La dilatation se complique de l'épaississement des gaines fibreuses propres autour des canaux dilatés, et de la produc-

tion de foyers inflammatoires disséminés. Enfin le tissu fibreux ancien tend à disparaître par transformation adipeuse. Les grains glandulaires sont sains ou ne présentent pas de lésions propres.

Je ne possède l'examen que d'un cas et ne prétends pas porter de jugement général sur les diverses questions qui ont été soulevées à propos de la mastite chronique diffuse. Cliniquement il est indiscutable que c'est bien un cas de la maladie ainsi dénommée que j'ai étudié. C'est sur ce cas particulier que je présenterai les réflexions suivantes :

La désignation de mastite diffuse est trop compréhensive au point de vue anatomique : les lésions paraissent avoir leur point de départ dans les canaux excréteurs, elles siègent dans leur intérieur ou se groupent autour d'eux. Le cas étudié paraît donc être proprement une affection des canaux galactophores.

Le nom de mastite interstitielle et l'assimilation aux scléroses ne sont en aucune manière soutenables pour le cas particulier observé. Le tissu fibreux propre de la glande se détruit par les progrès de l'adipose, et la disparition n'en est pas compensée par l'épaississement des gaines fibreuses péricanaliculaires. Quant à l'existence de l'induration perçue au palper, je l'explique comme suit : Le tissu fibreux de la mamelle saine aux périodes d'involution est un tissu souple, et les faisceaux qui la composent n'ont pas la rigidité hyaline qui leur appartient dans le jeune âge : d'où la mollesse normale de la glande. Au contraire dans le cas que j'ai étudié, les gaines fibreuses d'origine inflammatoire ont la rigidité du tissu cicatriciel, et peuvent, palpées en masse à travers la peau, au voisinage du mamelon où elles sont réunies en faisceaux, donner la sensation d'une induration en masse du tissu. Cette explication me paraît bien s'appliquer au cas présent, où l'induration était limitée à la région de l'aréole et mal limitée. D'autres observations seraient nécessaires pour préciser la cause des indurations quand celles-ci sont disséminées et siègent dans les parties périphériques de la glande.

Les lésions observées n'ont aucune parenté anatomique

avec les néoplasies et notamment avec les fibro-adénomes. Ceux-ci sont produits par l'hyperplasie simultanée et non inflammatoire de tous les éléments d'un ou plusieurs lobules glandulaires. Ici les lobules glandulaires sont sains ou atteints d'une lésion relevant de la seule diapédèse. Un coup d'œil sur les préparations de chacune des deux affections suffit à trancher la question. Un rapprochement des épithéliomas n'est pas davantage soutenable : les lésions ne sont pas circonscrites à un territoire, mais atteignent l'appareil excréteur dans son entier ; les lésions de l'épithélium sont surtout d'ordre dégénératif et nullement hypertrophique.

Au contraire le caractère inflammatoire est des plus nets. Les lésions dégénératives de l'épithélium, les néoformations fibreuses péricanaliculaires, les foyers d'exsudation disséminés, tout cela rentre absolument dans le cadre de l'inflammation. J'ajoute qu'une infection d'une nature spéciale qui se ferait par les canaux galactophores rendrait le mieux compte des lésions observées.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI.

Fig. 1. — Un territoire ou la dilatation des canaux excréteurs et l'adipose sont bien apparentes.

1. Lumière d'un canal excréteur.
2. Tissu adipeux.
3. Lobule glandulaire.
4. Petit foyer inflammatoire.

Fig. 2. — Un canal galactophore dilaté pourvu d'une épaisse paroi fibreuse à couches concentriques.

1. Moule intracanaliculaire.
2. Épithélium.
3. Nappe d'infiltration par des lymphocytes.
4. Paroi fibreuse formée de strates multiples et concentriques à la lumière.
5. Abcès microscopique.

Fig. 3. — Paroi du canal galactophore représenté fig. 2, examinée à plus fort grossissement.

1. Moule intracanaliculaire.
2. Epithélium cylindrique à trois couches.
3. Paroi fibreuse épaissie.
4. Lymphocytes infiltrés en nappe.

Fig. 4. — Un abcès microscopique dans la paroi d'un canal galactophore.

1. Épithélium cylindrique à trois couches.
2. Paroi propre du canal galactophore formée de tissu fibroblastique.
3. Abcès microscopique : il existe dans le tissu une perte de substance comblée par les lymphocytes.

Fig. 5. — Un canal galactophore de petit calibre, dont l'épithélium est doublé d'une paroi fibroblastique.

1. Épithélium normal, formé d'une seule couche de cellules cubiques et d'une couche incomplète de cellules de remplacement,
2. Couche fibroblastique.
3. Lymphocytes infiltrés en nappe.

Fig. 6. — Un canal galactophore dans la paroi duquel s'est faite une infiltration considérable de lymphocytes.

1. Épithélium normal formé d'une couche de cellules cubiques et d'une couche de remplacement.
2. Paroi fibreuse infiltrée de lymphocytes.

Fig. 7. — Desquamation de l'épithélium d'un canal galactophore.

1. Épithélium formé de deux couches : les cellules de la couche la plus interne ont un protoplasma sombre et un petit noyau diffusément coloré.
2. Couche fibreuse.
3. Débris épithéliaux sans noyaux.
4. Cellules épithéliales tombant dans la lumière.

Fig. 8. — Lobule glandulaire infiltré de lymphocytes.

1. Acini normaux.
2. Tissu conjonctif interacineux infiltré de lymphocytes.

Fig. 9. — Groupe d'acini kystiques.

1. Acini dilatés en kystes microscopiques dans le voisinage d'un canal galactophore.
2. Épithélium du canal galactophore : la couche interne est forme de cellules cubiques très basses à petits noyaux diffuséments colorés.

Fig. 10. — Lobule glandulaire sain.

1. Acini.
2. Tissu conjonctif interacineux. riche en cellules, et parsemé de lymphocytes.

Fig. 11. — Lobule glandulaire en voie d'involution.

1. Acini.
2. Tissu conjonctif interacineux épaissi.

VI

LA RÉGION MITRO-AORTIQUE

ÉTUDE ANATOMIQUE ET PATHOLOGIQUE

PAR MM.

A. WEBER et M. DEGUY

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE L'HOPITAL NECKER ET DE L'HOPITAL LAENNEC)

(Suite et fin.)

Histologie. — L'étude histologique a été faite à l'aide de coupes pratiquées d'après le procédé suivant : la région micro-aortique ayant été mise à découvert, comme nous l'avons dit plus haut, nous avons retiré un fragment comprenant toutes les parties de l'aorte correspondant à la valvule sigmoïde mitrale et à la partie de la mitrale située au-dessous. Les coupes ont été faites suivant le grand axe de la région et perpendiculairement à la paroi, comme l'indique la figure d'ensemble (n° 4), et contrôlées par des coupes transversales ou parallèles à cette paroi.

Nous avons monté ce fragment en le mettant :

12 heures dans la glycérine.
— l'alcool absolu.
24 heures dans le xylol,
puis montage à la paraffine.

Diverses méthodes de coloration ont été employées :

1° L'hématoxyline ou hématéine-éosine.
2° Thionine-éosine.
3° Picrocarmin.
4° Bleu de Kühne et acide picrocarminique aluné.
5° Éosine et potasse suivant la méthode de Balzer.

Si on examine une des coupes parallèles au grand axe micro-aortique passant par le nodule d'Arantius, on reconnaît vite, même à l'aide d'un très faible grossissement, ce que l'étude macroscopique nous avait déjà appris. L'aorte, en

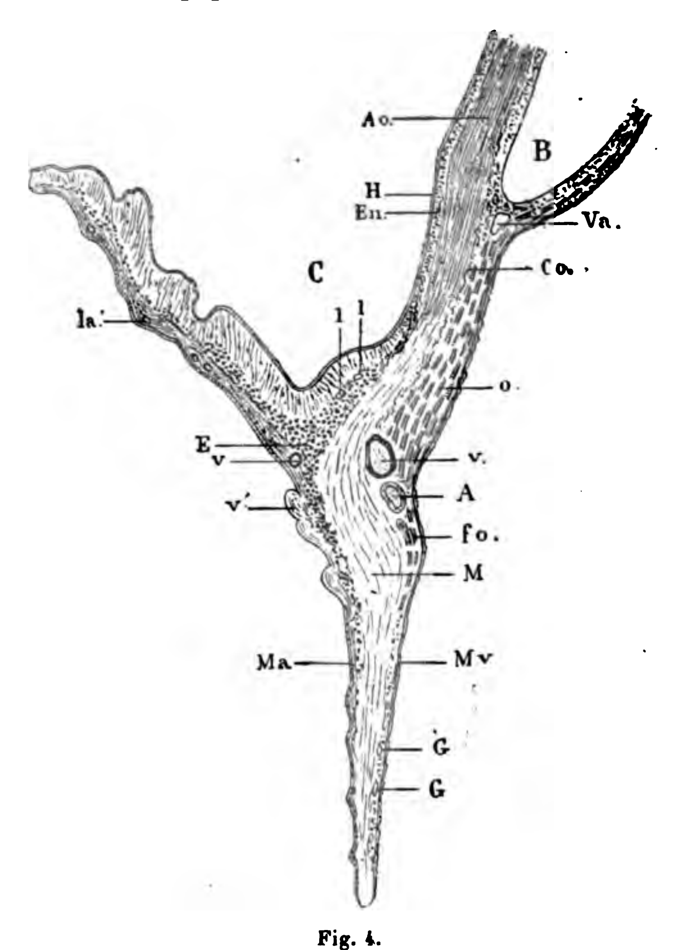


Fig. 4.

descendant, s'excave (en H) pour former la paroi externe du nid valvulaire de la sigmoïde mitrale; sa face extérieure est recouverte par le péricarde qui descend dans le cul-de-sac inter-aortico-auriculaire. Au-dessous de ce cul-de-sac se trouvent les fibres musculaires de l'oreillette descendant jus-

qu'en A à leur ligne d'insertion. On trouve entre ces fibres musculaires de nombreux vaisseaux assez volumineux. Plus bas, la face postérieure de l'aorte se confond avec celle de la grande valve mitrale.

Sa face antérieure ou interne, présente au-dessous de la région excavée (H) un épaississement ou plutôt une saillie qui sert de base d'implantation à la valvule sigmoïde. Celle-ci a pour caractéristique d'offrir un bord très ondulé, comme dentelé, regardant vers l'aorte, et un bord régulier, pour ainsi dire lisse, tourné du côté de la mitrale.

A première vue, toute la face antérieure ou interne de l'aorte et de la grande valve mitrale est lisse et unie, reposant partout sur une couche de tissu fibro-élastique, comme le prouvent les coupes traitées par l'éosine et la potasse.

Au-dessous de cet épaississement de l'aorte, celle-ci semble se prolonger sans ligne de démarcation et constituer la grande valve mitrale.

Pour la commodité de la description, nous envisagerons d'abord la partie supérieure de la coupe formée par l'aorte qui supporte le cul-de-sac péricardique, puis la grande valve mitrale qui en forme la partie inférieure. Nous terminerons par l'étude de la partie moyenne ou zone mitro-auriculaire qui supporte la sigmoïde mitrale.

A. L'aorte présente, de dedans en dehors, c'est-à-dire de sa lumière au cul-de-sac péricardique, trois couches : 1° la tunique interne ou endartère; 2° la tunique moyenne ou myo-élastique : 3° la tunique externe ou adventice, à laquelle s'adossent en haut le péricarde et, au-dessous du cul-de-sac, les fibres musculaires de l'oreillette.

1° *La tunique interne* comprend l'endothélium recouvrant une couche de soutien dite couche muqueuse. Celle-ci apparaît comme formée de deux ou trois lignes de cellules plates d'une minceur extrême, reposant sur une substance fondamentale, hyaline, très élastique et qui renferme des cellules de tissu conjonctif dispersées dans toutes les directions, principalement dans le sens transversal.

Cette couche muqueuse est extrêmement nette sur les coupes, et souvent se détache, par les manipulations, de la

couche sous-jacente connue sous le nom de *couche striée de l'endartère*. Cette dernière s'étend en profondeur jusqu'à la limitante élastique. Elle paraît constituée par une série de lames élastiques fenêtrées, concentriques par rapport à l'axe du vaisseau, lames formées de fibrilles d'une grande ténuité, et de grains d'une extrême délicatesse (Renaut). Dans les intervalles de ces lames existe une striation plus fine, répondant à des lits de cellules volumineuses et à gros noyaux couchées parallèlement à la direction de l'aorte. Parmi ces cellules, les unes, surtout dans les portions voisines de la couche muqueuse, sont des cellules connectives, les autres sont de grandes cellules rameuses communiquant entre elles par leurs prolongements. Elles renferment un noyau unique et parfois deux noyaux géminés. Les cellules striées ne seraient, pour certains auteurs, que la continuation dans l'endartère des fibres musculaires lisses de l'endocarde (Renaut).

L'endartère est séparé de la tunique moyenne ou myo-élastique par la limitante interne élastique. Celle-ci est d'autant moins visible et moins marquée qu'on descend vers l'insertion de la sigmoïde. Nous l'avons toujours vue se perdre à la hauteur de l'excavation (H).

2° *La tunique myo-élastique* est formée de lames élastiques donnant naissance à un réseau très riche dans les mailles duquel se trouvent situées les cellules musculaires. Nous renvoyons aux auteurs classiques pour les détails de structure de cette tunique qui ne nous ont paru présenter aucune particularité digne de remarque.

3° *La tunique externe* ou adventice est constituée par une gaine de tissu conjonctif, assez serré, dont les faisceaux affectent une direction générale longitudinale, et par un réseau de grosses fibres élastiques qui s'enchevêtrent avec les premières. Ce réseau est plus serré au voisinage de la tunique moyenne. Les réseaux élastique et connectif de l'adventice pénètrent dans la tunique moyenne vers sa limite inférieure, en s'incurvant horizontalement (Renaut). L'adventice contient de nombreux vaisseaux ; elle se confond en haut avec la séreuse péricardique, et, au-dessous du cul-de-sac de cette

dernière, elle est tapissée par les fibres de l'oreillette gauche.

B. Grande valve mitrale. — En étudiant la grande valve mitrale comme nous venons de le faire pour l'aorte, on remarque tout d'abord que l'une de ses faces est rectiligne, et ne présente parfois qu'un léger renflement près de son extrémité libre : c'est la face auriculaire. La face ventriculo-aortique, au contraire, est plus ou moins ondulée : elle est le siège de nombreux renflements formés par les points d'attache des cordages tendineux. Son tiers supérieur est généralement lisse et rectiligne, à l'exception d'un renflement assez marqué situé au-dessous de l'insertion de la sigmoïde, renflement que nous avons toujours trouvé placé à la hauteur de la ligne bipédiculaire.

La grande valve mitrale présente, de la face aortique à la face auriculaire, les différentes couches suivantes : 1° l'endothélium ; 2° une couche muqueuse présentant de nombreuses analogies avec la couche muqueuse de l'endartère ; 3° une couche striée contenant des fibrilles élastiques assez ténues et des fibres avec noyau allongé, parallèles au grand axe de la valve mitrale ; 4° la trame fibreuse médiane ; 5° l'endocarde.

Les trois premières couches se détachent parfois de la partie fibreuse sous-jacente par des artifices de préparation, formant une ligne ondulée et très sinueuse. Ordinairement, il existe, à sa partie profonde un assez grand nombre de cellules connectives et de cellules jeunes.

La trame fibreuse médiane est formée de tissu fibreux renfermant également du tissu élastique représenté par de très fines fibrilles entre-croisées en réseau très délié. L'endocarde est constitué par une couche de tissu lamelleux plus épaisse que sur l'endartère avec quelques rares fibres élastiques. Les cellules sont minces avec des prolongements plus ou moins nombreux. La substance fondamentale qui les unit paraît vaguement fibrillaire et hyaline. Par places, on y trouve des fibres musculaires lisses. Le tout est recouvert par l'endothélium.

Parfois, quelques fibres musculaires de l'oreillette gauche descendent un peu au-dessous de la ligne d'insertion ; elles cheminent alors entre la couche lamelleuse endocardique

de la mitrale et la trame fibreuse médiane de la valvule.

La description que nous venons de donner est surtout vraie pour la partie moyenne et supérieure de la mitrale, car, près du bord libre, les différentes couches que nous venons de décrire diminuent d'épaisseur, et il devient alors difficile de reconnaître à chacune leur individualité propre.

C. La description de la *zone moyenne* va nous être facilitée avec cet aperçu général. Ainsi que nous le montre la figure schématique (n° 4), la tunique myo-élastique de l'aorte se termine en pointe un peu au-dessus de l'insertion de la sigmoïde. C'est sa partie externe qui cesse la première, de telle sorte qu'elle finit en s'effilant au-dessous de la tunique interne. Cette dernière ainsi que la tunique externe augmentent rapidement d'épaisseur, au niveau de la zone moyenne, et forment à la hauteur de l'insertion de la sigmoïde et des fibres auriculaires, une sorte de renflement, de renforcement qui diminue ensuite légèrement d'épaisseur pour se continuer sans ligne de démarcation avec la grande valve mitrale.

Au niveau de la terminaison de la *couche myo-élastique* de l'aorte, les cellules de la *couche striée* de l'endartère augmentent de nombre et viennent former à l'insertion de la sigmoïde un foyer triangulaire (E). De ce foyer, partent deux prolongements. L'un d'eux pénètre dans la valvule sigmoïde : nous le retrouverons tout à l'heure. L'autre, descendant, se continue, en s'appauvrissant avec la couche de cellules profondes que nous avons mentionnées sur la face artérielle de la grande valve mitrale. Sur un grand nombre de coupes, nous avons rencontré, au-dessous de ce foyer triangulaire en V, un vaisseau à parois nettes contenant du sang. Parfois, ce vaisseau est situé plus bas, et nous y reviendrons à propos de la vascularisation de la région mitro-aortique. Très souvent aussi, nous avons trouvé en *l l'* à l'extrême pointe de la tunique myo-élastique de nombreuses lacunes de grandes dimensions. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

Nous voyons donc, du côté de l'aorte, trois couches, l'endartère, la myo-élastique et l'adventice, le tout recouvert par

les fibres musculaires et l'endocarde, aboutir à la zone moyenne. A ce niveau, la tunique myo-élastique disparaît tandis que l'endartère avec les couches muqueuse et striée ainsi que la tunique externe augmentent rapidement d'épaisseur pour constituer la majeure partie de la trame de cette région.

La couche des fibres auriculaires, très épaisse sur l'aorte, s'arrête à la ligne d'insertion, ne laissant plus passer que quelques rares fibres que nous avons vues se placer sous l'endocarde de la grande valve. C'est ainsi qu'à la partie inférieure de la zone moyenne, au point d'union de cette zone avec la grande valve, on voit l'endartère, sa couche striée, l'endocarde, l'épaississement de l'adventice et de la couche profonde de l'endocarde, ainsi que les vestiges de la couche musculaire externe, tous éléments venus de l'aorte, se poursuivre avec les couches correspondantes de la grande valve.

Cette vue d'ensemble de la zone de transition aortico-mitrale, nous permet d'étudier l'*histologie de la sigmoïde.*

Le foyer cellulaire triangulaire E que nous avons signalé dans la zone moyenne et que nous avons vu naître d'une sorte de renforcement cellulaire de la couche striée de l'endartère offre à considérer deux prolongements : celui de la grande valve mitrale, et celui qui pénètre dans l'épaisseur de la sigmoïde dont il forme pour ainsi dire la charpente. Tous deux sont très rapprochés de la face cardiaque de la valvule. On en trouve la mention suivante dans le Traité classique de Cornil et Ranvier : « A la partie moyenne, se trouve une couche fibreuse, formée de faisceaux de tissu conjonctif recouverts de cellules plates, et de quelques fibres élastiques. » L'ensemble de ce foyer de cellules avec ses deux prolongements, nous a semblé mériter une description plus approfondie. Nous le désignerons sous le nom de *couche génératrice et vasculaire.*

Pour bien reconnaître sa structure, il faut étudier des coupes colorées au carmin de Grenache ou à l'hématéine-éosine; on y trouve de nombreux noyaux dont les uns sont complètement sphériques et entourés par une couche très mince de protoplasma. D'autres sont allongés, ovalaires, à

direction variable, tantôt parallèle, tantôt perpendiculaire au grand axe de la valvule. On y reconnaît aussi des cellules rameuses. Les fibres élastiques y sont assez abondantes, ainsi que l'ont prouvé les coupes traitées par la méthode de Balzer (éosine, potasse).

La couche génératrice repose du côté du ventricule sur une limitante élastique que l'on voit bien sur les préparations traitées par le picrocarmin.

Cette couche génératrice est d'épaisseur inégale, elle est comme renforcée au niveau des points qui correspondent aux épaississements normaux de la valvule, très visibles à l'œil nu quand on regarde une sigmoïde par transparence. Ces épaississements semblent partir du bord adhérent de la valvule et converger assez régulièrement vers le nodule d'Arantius.

C'est au niveau de ce dernier que la couche génératrice est le plus développée: on y remarque d'ailleurs beaucoup de tissu fibreux.

La couche génératrice de la sigmoïde présente à sa face cardiaque de petites lacunes sans parois appréciables. Leurs limites sont très nettes et leur forme ovalaire; elles ne peuvent être prises, en raison de leur disposition et de la netteté de leurs bords, pour des artifices de préparation. La couche génératrice disparaît au niveau des semi-lunes valvulaires; avec elle, nous avons également constaté la disparition des lacunes.

Au-dessus de la couche génératrice, du côté de l'aorte, se trouve une couche de tissu muqueux dont l'épaisseur égale environ les 2/3 de la valvule. C'est une formation analogue à la couche muqueuse de l'endartère. On y trouve des cellules rameuses et des cellules allongées, perpendiculaires au grand axe de la valve, avec un noyau fin, allongé. Ces cellules sont unies par une substance fondamentale hyaline qui est détruite par la potasse.

Vers la racine de la sigmoïde, au niveau des lacunes, en *l l'*, on trouve un reticulum élastique extraordinairement délié et coloré en violet par la méthode de Balzer. Il paraît être la continuation et l'exagération du fin reticulum élastique décrit par Renaut dans la couche striée et dans la partie

profonde de la couche muqueuse de l'endartère. La couche de tissu muqueux est recouverte par plusieurs plans de cellules, aplaties suivant le grand axe de la valvule, puis par l'endothélium.

Au-dessous de la limitante élastique de la sigmoïde, du côté du ventricule, existe une couche lamelleuse mince, fibro-élastique, qui supporte l'endothélium.

Cette description nous conduit à la conception suivante de la valvule : la limitante élastique, perdue de vue lors de la formation de la couche génératrice, reparaît dans la valvule sigmoïde sous le prolongement sigmoïdien de la couche germinatrice.

Le côté aortique de la sigmoïde est formé par l'endartère, dont la couche muqueuse est devenue très épaisse et dont la zone striée s'est amincie pour former la charpente élastique de la valvule sigmoïde et s'est considérablement augmentée d'éléments cellulaires. Cette dernière nous semble se condenser dans le voisinage de la limitante élastique sigmoïdienne. Au-dessous, la couche lamellaire fibro-élastique est recouverte par l'endothélium de la face cardiaque de la sigmoïde. A la racine de la valvule, elle s'épaissit et prend les caractères décrits plus haut sur la face artérielle de la mitrale.

Vascularisation des valvules. — Si l'on s'en rapporte aux descriptions des auteurs, il paraît admis que les vaisseaux sanguins ne sont volumineux que dans les régions des valvules munies de fibres musculaires. Chez l'enfant, on voit des vaisseaux très grêles s'avancer jusqu'au bord libre (Coën). Les valvules semi-lunaires seraient dépourvues de vaisseaux, d'après Langer, sauf dans les cas pathologiques (Darier). Enfin, les réseaux lymphatiques de l'endocarde, d'après Eberth et Belajeff, pénètrent jusqu'au milieu des valvules.

Pour nous, nous concevons un peu différemment la vascularisation de la grande valve et de la sigmoïde mitrale. Tout d'abord, nous croyons pouvoir établir, comme un fait acquis, l'existence de nombreux vaisseaux sanguins accompagnant les fibres musculaires de l'oreillette jusqu'à leur terminaison sur la valvule mitrale. Ils sont parfois très volumineux comme le fait est représenté dans notre figure.

Nous avons signalé, d'autre part, la présence d'un vaisseau assez volumineux en *v* au-dessous de la couche génératrice, près de son renflement triangulaire. Parfois, ce vaisseau est situé plus bas en *v'* et le fait s'explique aisément. Il paraît suivre un trajet circulaire passant par les sommets des nids valvulaires sygmoïdiens. Aussi, que la coupe passe juste au centre de la sigmoïde on le rencontrera en *v*, au niveau de la sigmoïde; si la coupe a passé près des cornes on le trouve en *v'* au-dessous de l'insertion de la valvule.

Nous avons également mentionné, au cours de notre description les lacunes *l l'* et d'autres lacunes situées au-dessous de la couche génératrice de la sigmoïde; des lacunes semblables existent encore sous l'endocarde de la face auriculaire de la grande valve mitrale, elles sont plus nombreuses près du bord libre. Parfois, au lieu de lacunes, et même sur des cœurs ne présentant pas de lésions appréciables, nous avons trouvé sous l'endocarde de cette même valve des vaisseaux avec parois, visibles par simple transparence du côté de l'oreillette (voir les observations).

Nous nous étions demandé si ces lacunes ne constituaient pas l'appareil circulatoire normal de la valvule, habituellement peu important, et si, dans les cas pathologiques, leur calibre ne devenait pas plus volumineux, jusqu'à prendre l'aspect de vaisseaux à parois propres. Leurs rapports avec la couche génératrice, dans la sigmoïde, nous portaient à émettre cette hypothèse; malheureusement, nous n'avions pu déceler la présence d'aucun globule rouge dans ces lacunes, quand le hasard nous a permis de vérifier notre hypothèse.

Nous avons pu, à l'autopsie d'un malade mort de cirrhose atrophique vulgaire, constater la présence d'un petit foyer hémorrhagique au niveau et au-dessous du nodule d'Arantius de la sigmoïde mitrale. Les deux autres sigmoïdes étaient saines. L'hémorrhagie s'était faite sur la face cardiaque de la valvule et ne pouvait être vue par la face aortique; elle affectait la forme d'une tache à contours mal dessinés, et mesurant de 1 à 2 millimètres dans ses différents diamètres. A la coupe de ce foyer, les lacunes sous-jacentes

à la zone génératrice contenaient de nombreux globules rouges. Ces lacunes étaient dilatées, et l'une d'elles avait sa paroi rompue en un point; c'est par cette rupture que s'était faite l'hémorrhagie. Donc, ces lacunes représentaient bien dans ce cas l'appareil circulatoire de la valvule. Le même malade présentait, en outre, d'autres foyers hémorragiques petits sur la face auriculaire de la grande valve mitrale, à 5 millimètres environ au-dessous du bord libre. Si l'on admet, avec nous, la participation de ces lacunes à la circulation valvulaire, et si l'on tient compte de l'absence de ces lacunes au niveau des semi-lunes, il est facile d'expliquer la localisation des processus végétants sigmoïdiens. En effet, c'est sur les lignes de renforcement semi-lunaires, terminaison des lacunes et de la zone génératrice que se localisent les processus pathologiques. Les embolies microbiennes arrêtées dans ce système lacunaire colonisent plus volontiers en cet endroit. La réaction inflammatoire de la zone génératrice qui contient des cellules embryonnaires est favorisée peut-être par le frottement plus intense de la colonne sanguine, et devient l'origine des végétations et de la cicatrisation ultérieure des lésions.

De même, pour la grande valve mitrale, c'est sur sa face auriculaire, à 5 millimètres environ de son bord libre que se localisent les processus pathologiques et c'est là que nous avons signalé la très grande fréquence et la terminaison des lacunes.

La localisation des lésions fibreuses pures semble d'ailleurs être également en relation topographique avec les systèmes lacunaires sigmoïdiens et mitraux dont nous venons de parler. C'est ce dont nous avons pu nous convaincre facilement dans quelques cas de cœur rhumatismal en particulier. Il y a là un contraste, une opposition évidente entre les altérations de fibrose pure et les lésions athéromateuses proprement dites, dont le siège habituel est tout différent, comme on peut le voir en parcourant nos observations.

Cette conception du système lacunaire des valvules, et la production possible d'hémorrhagies intravalvulaires nous a conduit à émettre une hypothèse sur la pathogénie de cer-

tains cas de rétrécissement mitral avec ou sans insuffisance chez des malades n'ayant eu aucune maladie infectieuse à détermination cardiaque. Il n'est pas impossible que dans certaines affections hémorrhagipares, il se produise de petits foyers hémorragiques au bord libre de la grande valve, sortes d'infarctus dont la cicatrisation pourrait donner lieu ultérieurement à une sténose orificielle. Au nombre de ces affections hémorrhagiques, il faut citer : la cirrhose atrophique, le brightisme, les affections du système nerveux, et peut-être aussi *la grossesse*. On sait, en effet, que l'hypertrophie cardiaque, signalée chez les femmes enceintes et causée par le surcroît de travail du cœur, s'accompagne souvent de dilatation du ventricule gauche plus ou moins persistante. La production des hémorragies est donc d'autant plus explicable et plus justifiée dans la grossesse. C'est là peut-être qu'il faut chercher l'interprétation de certaines cardiopathies de la grossesse. Certains cas de sténose mitrale seraient aussi expliqués par la production de cicatrices d'infarctus hémorragiques avec épaississement de l'endocarde à leur niveau, comme nous en rapportons deux exemples, dans lesquels la lésion cardiaque s'est manifestée non pas au cours de la grossesse, mais bien quelques années après, sans qu'il ait été possible de rattacher les lésions scléreuses de la mitrale à une autre influence pathogène (obs. XX et XXIII).

OBSERVATIONS

Observation I. — Zoé Chapellier, 61 ans, salle Delpech, n° 10.

Mère rhumatisante, peut-être cardiaque. Une sœur bien portante, atteinte de cataracte.

Pas de maladies d'enfance, : douleurs de croissance. Trois grossesses, quatre enfants. A la seconde, elle se leva trop tôt, eut une syncope et fut aspergée d'eau froide; dans la suite, elle eut une crise de rhumatisme articulaire (jambes, poignet, épaule) en 1855.

Les premiers troubles cardiaques se firent sentir en 1871, à la suite de la mort de son fils : palpitations et étouffements; 3 mois de lit. Depuis, un peu d'oppression, dyspnée d'effort, palpitations, insomnie, étourdissements et violente céphalée. Entre à l'hôpital pour ses étouffements.

Avril 1894. — Examen :-a maigri considérablement. Proéminence de la base du sternum et des deux premières côtes; le corps et la pointe du sternum enfoncés. Respiration calme au repos. Léger souffle systolique, souffle diastolique rude avec maximum d'intensité à la deuxième côte à droite du sternum. Pas d'œdème des jambes; foie non augmenté de volume. Urines abondantes. Céphalée intense, diminue à la suite d'un vésicatoire à la nuque.

4 septembre. — Même état. Urines abondantes. Sortie quelque temps du service, elle rentre avec de l'œdème, gros foie, et devient comateuse assez subitement. Diminution considérable de la diurèse. Meurt dans le coma après trois ou quatre jours d'asystolie.

Autopsie. — Cœur volumineux avec hypertrophie manifeste du ventricule gauche. Pas de dilatation du ventricule droit ni d'hypertrophie. La cavité ventriculaire gauche n'est pas dilatée proportionnellement à son hypertrophie. Aorte saine.

La coupe mitro-aortique montre des lésions *absolument localisées à l'appareil* mitro-aortique. Orifices des coronaires largement béants. La supplémentaire droite naît de la paroi coronarienne à 1 centimètre de son orifice.

La sigmoïde de la cloison présente des lésions au minimum; il existe un épaississement notable du côté aortique, épaississement qui s'accuse vers l'éperon de la sigmoïde mitrale. Cet éperon a le volume d'un pois, dur, implanté de chaque côté sur les attaches des nids valvulaires par des épaississements fibreux très marqués. L'éperon opposé de la sigmoïde mitrale est, au contraire, aplati et perdu dans un épaississement fibreux de l'aorte. Le rebord valvulaire de la sygmoïde mitrale a 5 à 6 milimètres d'épaisseur sur sa moitié gauche. Sa face artérielle est mamelonnée et présente à sa partie moyenne et droite une dépression faite comme à l'emporte-pièce. La sigmoïde de la paroi ventriculaire est simplement épaissie et fibreuse du côté de la valve mitrale. L'éperon qui la sépare de la sigmoïde de la cloison est presque sain. L'épaississement existe plutôt sur la région semi-lunaire des sigmoïdes, à l'endroit où nous avons dit que venait s'arrêter la zone germinatrice.

Les nodules d'Arantius sont, en général, perdus au niveau de l'épaississement des valvules. La lésion ne se localise pas au niveau des nodules d'Arantius et paraît concentrée autour de la sygmoïde mitrale.

La zone mitro-auriculaire ne présente rien d'apparent, si ce n'est qu'elle a l'épaisseur d'un fort parchemin.

Sur la face aortique de la grande valve, on voit les extrémités des cordages tendineux moins bien dessinées qu'à l'état normal et perdues dans du tissu fibreux. Sur la partie gauche de la zone mitro-auriculaire, face artérielle de la grande valve, s'insère directement un fort trabécule musculaire venant directement du pilier antérieur qui, lui, est hypertrophié et s'insère par une autre extrémité sur la petite valve, contribuant ainsi au rétrécissement de l'orifice mitral. Le pédicule de la

cloison n'est séparé du pilier postérieur que sur une étendue de 1 centimètre, étendue qui est occupée par le bord fibreux postérieur de la grande valve. Le pilier postérieur envoie des cordages très courts qui se perdent dans le tissu fibreux.

La face auriculaire de la grande valve présente le maximum des lésions fibreuses, surtout au niveau de l'attache des trabécules musculaires. L'orifice mitral ouvert mesure 5 cent. 1/2.

La petite valve mitrale n'est épaissie que comme l'endocarde de l'oreillette. On a donc ici *une lésion de la région mitro-aortique* y compris les piliers, et exclusivement. Cette lésion est caractérisée par un développement du tissu fibreux, une véritable fibrose qui s'étend à toute la paroi endocardiaque de l'oreillette gauche dilatée et qui présente une grande analogie avec l'épaississement artériel de la grande valve mitrale, et avec les épaississements fibreux et non athéromateux des sigmoïdes.

Il n'y a pas d'athérome vrai ni de l'aorte ni de la zone mitro-auriculaire. En regardant la face endocardiaque de la grande valve, on aperçoit, partant de son insertion auriculaire à la même hauteur que l'*undefended space*, un *gros vaisseau* qui traverse les deux tiers supérieurs de la grande valve dans la direction du grand épaississement de son pédicule gauche et qui se termine à peu près à moitié de la grande valve. Ce vaisseau va du côté de l'insertion musculaire du pilier antérieur.

Un *autre petit vaisseau* semble venir du pilier postérieur. Le bord du rétrécissement mitral est lisse et exclusivement fibreux, et les cordages qui s'y attachent provenant du pilier postérieur sont atrophiés et sclérosés. Les coronaires, à la coupe, paraissent dilatées et ne présentent aucune lésion à l'œil nu.

L'infundibulum de l'artère pulmonaire est dilaté.

A = 6^{cm},1/2; B = 3 (bipolaire); C = 3 1/2; D = 5[1].

Obs. II. — Chehet Auguste, 44 ans, salle Bazin 7, service de M. Huchard.

Cœur : 850 grammes sans caillots. Aspect lavé. Plaques laiteuses sur le ventricule gauche; stéatose sur le droit; caillots fibrineux dans le ventricule et l'aorte.

1. Afin d'éviter des répétitions. nous désignons par A, B, C, D, E les dimensions suivantes :

A = circonférence sus-sigmoïdienne.

B = longueur de la ligne bipédiculaire.

C = hauteur de la grande valve depuis le bord libre jusqu'à la ligne bipédiculaire.

D = hauteur mesurée depuis le bord libre de la grande valve jusqu'à la ligne sus-sigmoïdienne au niveau de la jonction des deux cornes sigmoïdes mitrale et ventriculaire.

E = circonférence de l'orifice auriculo-ventriculaire gauche.

Section ventriculo-aortique : toute la région sus-sigmoïdienne est recouverte par une énorme plaque d'athérome (calcifiée en plusieurs points), qui remonte jusqu'à 2 centimètres au-dessus du bord libre des valvules et qui s'arrête en bas au fond des nids valvulaires. Elle présente, en outre, deux dépressions pouvant recevoir facilement chacune l'empreinte du pouce et situées au-dessus des sigmoïdes de la cloison et de la paroi ventriculaire. L'orifice de la coronaire postérieure est complètement recouvert et oblitéré par cette lésion. Il est impossible de le retrouver. Le tronc de la coronaire postérieure est nettement atrophié.

L'orifice de la coronaire antérieure est placé un peu au-dessus de la ligne sus-sigmoïdienne, au fond de l'empreinte signalée plus haut. La lésion a l'aspect d'altérations athéromateuses de consistance calcaire par places, et forme une bande ininterrompue à l'origine de l'aorte.

Au-dessus de cette grande plaque athéromateuse, on voit quelques plaques d'aortite récente et, plus haut, des plaques gélatineuses très nettes : aspect plissé chagriné caractéristique, d'un jaune clair. Cette aortite se prolonge dans la crosse jusqu'à l'origine des vaisseaux, où elle forme une grosse plaque gélatiniforme d'un jaune citron, occupant toute l'étendue du bord concave de la crosse.

Comme nous l'avons dit plus haut, l'athérome s'arrête au fond des nids valvulaires, mais il est plus marqué, plus intense dans le nid correspondant à la sigmoïde mitrale. En effet, à ce niveau, on constate une dilatation anévrismale non perforée et du volume d'un pois, située au-dessous du nodule d'Arantius, près du bord d'insertion de la valvule.

La zone mitro-auriculaire ne présente aucune trace d'athérome mais elle est uniformément envahie par un épaississement fibreux d'autant plus marqué qu'on se rapproche des insertions tendineuses et du bord libre de la mitrale. Celui-ci mesure environ 2 millimètres d'épaisseur. Il est facile de remarquer, en outre, que le pilier postérieur s'insère directement sur la valve mitrale par un groupe de fibres musculaires assez important que l'on voit se perdre dans le tissu fibreux. Le maximum d'épaississement est à ce niveau.

Le pilier antérieur est trifurqué et deux de ses terminaisons aboutissent à la grande valve. L'une d'elles envoie deux cordages manifestement épaissis et fibrosés; la troisième terminaison à la petite valve se fait par de fins cordages qui paraissent normaux. La petite valve ne présente *aucune altération*. Le côté auriculaire de la grande valve est épaissi, mais en même temps comme atrophié dans la partie qui correspond à l'insertion du pilier postérieur.

Pas de vaisseaux apparents (cœur dans l'alcool); mais la couche des fibres musculaires de l'oreillette est plus développée qu'a l'état normal.

Athérome de la coronaire antérieure, sclérose cardiaque apparente. Hydrothorax double. Poumons sains, sauf sclérose du sommet gauche. Foie 950 grammes, dur, scléreux; rate avec périsplénite, volumineuse;

rein droit 120 grammes, gauche 150, durs, sclérosés, granuleux, sans kystes. En somme, il s'agit d'une aortite avec lésions localisées à la région mitro-aortique.

Obs. III. — Malade du service de M. Huchard, salle Chauffard.

Diagnostic clinique : urémie, péricardite urémique.

Cœur. — Péricardite de la base : langue de chat avec un peu d'épanchement, plaques laiteuses à la face postérieure du cœur ; stéatose à la face antérieure du ventricule gauche, plus marquée au niveau du bord droit et du sillon interventriculaire.

L'aorte paraît dilatée. Pas d'insuffisance à l'épreuve de l'eau ; sigmoïdes très largement développées, minces ; orifices des coronaires largement ouverts avec une supplémentaire de la coronaire postérieure ; assez nombreuses plaques d'athérome dans l'aorte en forme de pustules dont quelques-unes ont un centre noir. L'athérome se propage sur la région mitro-auriculaire où il est surtout marqué dans le voisinage des pédicules de la grande valve ainsi que près de la sigmoïde mitrale.

Grande valve, avec épaississement très léger de la face auriculaire, un peu au-dessus de son bord libre. *Vaisseau transversal* partant du pédicule ventriculaire et se perdant au milieu de la grande valve.

Au niveau de l'épaississement, deux ou trois petits réseaux déliés, douteux. L'oreillette gauche a ses parois légèrement fibreuses. Infundibulum de l'artère pulmonaire dilaté. Deux tendons aberrants, partant du pilier postérieur et allant à la cloison. Athérome sur le trajet des deux coronaires. Le myocarde paraît sain, sauf au niveau de la cloison où existe un petit foyer scléreux.

A = 7 ; B = 2,9 ; C = 2,3 ; D = 5 ; E = 10.

Obs. IV. — G. Bourguignon. Malade du service de M. Huchard.

Cœur volumineux, globuleux ; dilatation biventriculaire ; hypertrophie des parois du ventricule droit.

Aorte : un peu d'athérome, plaques peu saillantes et ramassées sur la ligne sus-sigmoïdienne. A première vue, cet athérome ne ressemble pas à l'athérome vulgaire ; il n'est pas en forme de pustule, il ressemble à des travées fibreuses analogues à celles que l'on voit sur la face aortique de la mitrale et sur l'endocarde du ventricule gauche, dans sa moitié supérieure au moins. Çà et là, sur cette aorte non épaissie, on constate de petits points arrondis, franchement noirs, simulant une sorte d'éclaboussure d'encre. De même, sur la ligne sus-sigmoïdienne même, en face de la sigmoïde mitrale, on voit également trois points noirâtres peu étendus ne dépassant pas 2 à 3 millimètres de long, et dirigés parallèlement à cette ligne.

Coronaire postérieure avec deux accessoires, et coronaire antérieure libre. Très peu d'athérome dans la coronaire gauche, de même que dans la coronaire droite.

Sigmoïdes très largement développées, amincies, avec fibrose sur

la ligne d'insertion. Les lignes de renforcement sont hérissées de petits prolongements qui ne paraissent pas pathologiques. Rien de particulier dans les nids valvulaires, sauf ça et là quelques points noirs. Pas d'athérome mitro-aortique, mais travées blanchâtres allongées allant jusqu'à la ligne bipédiculaire. Sur l'extrémité d'un des cordages, petite plaque ovalaire, jaunâtre, à centre un peu plus foncé, et qui rappelle vaguement certaines plaques non saillantes d'athérome.

Grande valve mitrale très développée. Elle présente un épaississement de son bord libre du côté de l'attache des cordages du pilier postérieur. Cet épaississement de la face auriculaire est en forme de mamelon.

Vue par transparence, du côté auriculaire, on aperçoit un *riche pin-*

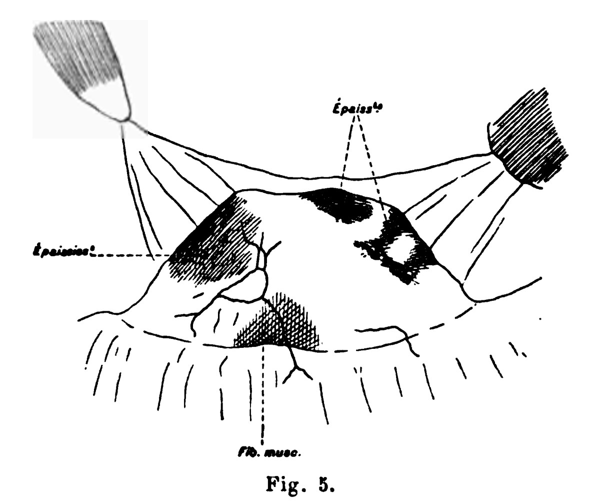


Fig. 5.

ceau vasculaire qui se dirige du bord adhérent de la grande valve, vers le mamelon précité. L'endocarde de l'oreillette gauche très dilatée, ainsi que l'oreillette droite, est épaissi et présente le même aspect de travées fibreuses que la zone mitro-auriculaire.

Pas de lésions de sclérose myocardique visibles à l'œil nu.

En raison de l'énorme dilatation des deux cavités ventriculaires, on trouve imbriqués dans les trabécules pariétaux des caillots cruoriques.

La tricuspide mesure 14 centimètres à son orifice.

A = 7 ; B = 3,4 ; C = 2,5 ; D = 5,2 ; E = 11,2.

Obs. V. — Gagneur (30 janv. 1895). Malade du service de M. Huchard.

Diagnostic clinique : rhumatismes antérieurs. Souffle systolique piaulant en avant du sternum, avec parfois souffle diastolique léger. Arythmie. Souffle systolique de la pointe se propageant dans l'aisselle.

Insuff. mitrale. Rétrécissement sous-aortique avec insuffisance aortique probable.

Symphyse du péricarde. Principale lésion : rétrécissement sigmoïdien. Vu par l'aorte, ce rétrécissement est formé par les 3 valvules soudées entre elles, mamelonnées et dures au point d'être absolument immobilisées et laissant au centre, un orifice allongé, en forme de fente perpendiculaire au plan de la région mitro-aortique et d'une longueur de 8 à 9 millimètres sur 2 millimètres de large.

Lésions accessoires : épaississement et induration du bord libre de la mitrale, qui est comme cartilagineuse sur sa face auriculaire et sur laquelle s'insèrent de nombreux cordages très sclérosés et atrophiés par rapport au volume du cœur. L'orifice mitral n'est pas rétréci puisqu'il laisse placer environ 2 extrémités digitales. Cependant, oreillette gauche dilatée, à paroi endocardique fibreuse (lésions que l'on retrouve sur l'endocarde ventriculaire et sur les extrémités des piliers). Myocarde ventriculaire gauche très hypertrophié, dépassant 2 centimètres par places, sans sclérose, intramyocardique visible à l'œil nu.

Cœur droit, petit, mais à paroi un peu hypertrophiée. Oreillette droite de volume normal.

Aorte : pas d'athérome à son origine. Pas de plaques d'athérome visibles sur la zone mitro-auriculaire.

Pas d'athérome visible sur la coronaire droite, non plus que sur la coronaire gauche. Orifice de la coronaire postérieure sain, avec un orifice accessoire. L'orifice de la coronaire antérieure est également libre.

Par transparence, en regardant le face auriculaire de la mitrale, on aperçoit un *gros vaisseau transversal* qui se perd dans l'épaississement du bord de la mitrale qui correspond au pilier antérieur. Par son extrémité opposée, ce gros vaisseau se continue en longeant l'épaississement du bord libre de la mitrale avec un pinceau vasculaire qui se perd au niveau du pédicule de la cloison. Au niveau du pédicule ventriculaire, autre petit faisceau vasculaire. On n'aperçoit pas la terminaison des fibres musculaires de l'oreillette, à cause de séjour dans le liquide de Müller.

En résumé, dans ce cas, il n'y a pas de lésions athéromateuses; et l'ensemble de l'appareil mitro-aortique, aussi bien les sigmoïdes que la grande valve, sont envahis par un processus fibreux, surtout sur la face auriculaire de la grande valve mitrale et sur les 3 sigmoïdes, avec cette particularité, que la lésion est beaucoup plus avancée sur les 2 sigmoïdes ventriculaire et de la cloison, face inférieure. Cependant, la sigmoïde ventriculaire a son nid valvulaire envahi par des croissances d'une coloration noirâtre, très dures au toucher, mûriformes, d'aspect opalescent.

La petite valve mitrale est également envahie par le processus fibreux un peu au-dessus du bord libre, face auriculaire. En regardant l'orifice mitral ouvert, on aperçoit, un peu au-dessus de son bord libre, à 3 à 4 millimètres, une ligne saillante du côté de l'orifice mitral, qui n'est autre que la terminaison brusque de l'endocarde auriculaire très épaissi. Un peu au-dessus de cette ligne, du côté de la petite valve

mitrale, on aperçoit deux ou trois excroissances de même aspect extérieur que celles de la sigmoïde ventriculaire, et de la grosseur d'un grain de mil. Un point noir analogue se trouve beaucoup plus haut sur l'endocarde de l'oreillette, à la hauteur du pédicule de la cloison. Cette excroissance est tellement dure que le scalpel glisse dessus comme sur du verre.

B = 3, 2; C = 2, 4; D = 4; E = 10, 2.

La circonférence aortique paraît plutôt au-dessous de la moyenne; il est impossible de la mesurer au niveau du rétrécissement; un peu au-dessus, elle atteint 8, 6.

Obs. VI. — Malade du service des chroniques de M. Gingeot.

Diagnostic clinique : *hémiplégie.*

Autopsie, le 26 *octobre* 1896. — Cœur petit avec hypertrophie concentrique du ventricule gauche. A la coupe de la pointe, sclérose dystrophique très accentuée, surtout marquée dans la cloison interventriculaire; aspect blanc nacré de la sclérose, et à côté, points opalescents de dégénérescence vitreuse.

L'aorte n'est pas très athéromateuse : on n'y trouve que quelques plaques et elle n'a pas perdu son élasticité. Les plaques surtout marquées à la circonférence sus-sigmoïdienne. Les orifices des coronaires sont sains. Dans la région mitro-auriculaire, face aortique, deux petites plaques d'athérome, mais toute cette région est le siège d'une fibrose blanchâtre très épaisse. Les sigmoïdes aortiques sont légèrement épaissies, sans trace d'athérome; la sigmoïde mitrale est réticulée vers sa corne gauche. Il n'y avait pas d'insuffisance à l'épreuve de l'eau.

Pas de tendon aberrant. Une coronaire accessoire à la coronaire postérieure. Le bord libre de la mitrale face auriculaire est légèrement épaissi, et d'un côté on trouve un petit foyer hémorrhagique, visible seulement sur cette face. Par transparence, on voit des *vaisseaux sous l'endocarde* de cette face, vaisseaux descendant bien au-dessous de la ligne d'insertion des fibres auriculaires.

Le sommet des piliers est blanc nacré, épaissi, et les cordages tendineux sont également sclérosés. Pas de thrombose, ni dans l'oreillette, ni dans le ventricule. Plaques laiteuses du péricarde sans adhérences, paraissant d'ordre dystrophique. Les deux coronaires sont complètement calcifiées sur toute leur étendue, sauf sur le premier centimètre de leur parcours; leur lumière est par places totalement oblitérée, et on note par endroits une coloration noirâtre de leurs parois. Le cœur droit ne présente rien d'anormal.

Pas d'ecchymoses sous-endocardiques, excepté le foyer hémorragique ci-dessus décrit sur la grande valve mitrale. L'endocarde de l'oreillette gauche est très épaissi, blanchâtre. A = 9; B = 3; C = 2,2; D = 4, 2; B = 11. En somme, dans cette observation, il y a fibrose de la région mitro-aortique et du cœur.

Obs. VII. — F... Charles, 54 ans, salle Damaschino (Laennec).
Diagnostic clinique : tuberculose pulmonaire.

Autopsie. — Cavernes dans les deux poumons. Tuberculose généralisée. Le poumon droit présente une lésion intéressante ; à sa partie inférieure, on trouve une vésicule d'emphysème de dimensions énormes, de la grosseur d'une tête de fœtus, qui a rejeté complètement le lobe inférieur contre la paroi postérieure du thorax. Cette vésicule ouverte, s'affaisse, et, dans son intérieur on trouve du sang et quelques mucosités. Adhérences pleurales dans la scissure interlobaire.

Cœur énorme. Un peu de liquide agonique dans le péricarde. Dilatation considérable du ventricule droit et de l'auricule droite. La distance du sommet de l'auricule droite à la pointe du cœur est de 15 centimètres, du bord droit au bord gauche du cœur de 11 centimètres. Congestion intense et dilatation énorme de tout le système veineux cardiaque. Dans l'oreillette droite, caillots fibrineux énormes. Le cœur gauche est très distendu. Aorte saine. Quelques plaques légères sur la circonférence sus-sigmoïdienne et sur la région mitro-auriculaire ; sigmoïdes saines ; deux orifices accessoires à la coronaire postérieure. Pas de vaisseaux visibles par transparence sur la grande valve mitrale. Léger épaississement du bord libre de cette dernière à la face auriculaire. Tendon aberrant allant du pilier postérieur à la cloison. Myocarde sain en apparence. *Undefended space* très grand avec cloison membraneuse très mince. Coronaires saines. A = 7,5 ; B = 3 ; C = 2,5 ; B = 4. E = 12.

Foie cardiaque avec dégénérescence graisseuse. Reins congestionnés.

Obs. VIII. — Cœur d'un inconnu provenant de l'amphithéâtre ; cœur très gros, avec hypertrophie des parois ventriculaires gauches.

Aorte très athéromateuse. Plaques molles. Athérome surtout très marqué au niveau de la circonférence sus-sigmoïdienne.

Plaque très marquée au niveau du pédicule de la cloison ; une moins grande au pédicule ventriculaire. Tendon aberrant allant du pilier postérieur à la cloison. Épaississement considérable autour des nodules d'Arantius. Pas de coronaire accessoire. Epaississement du bord libre de la mitrale aux insertions tendineuses.

Réseau vasculaire très fin et très délié au niveau des fibres d'insertion de l'oreillette. Parois du ventricule gauche, 1 mil. et demi d'épaisseur. Pas d'athérome péricoronarien. Nombreuses artérioles circumaortiques. Rien au cœur droit. L'épaississement, comme toujours, du bord libre de la mitrale est surtout marqué sur la face auriculaire. Léger épaississement de l'endocarde de l'oreillette gauche.

A = 9,5 ; B = 3 ; C = 3 ; D = 6 ; E = 9,2.

Obs. IX. — Malade du service de M. Landouzy. — Vieillard de 70 ans
Cause de la mort : hémorrhagie cérébrale avec apoplexie pulmonaire

Une accessoire à la coronaire postérieure; athérome léger autour de la coronaire postérieure.

Aorte thoracique : athérome autour des gros vaisseaux et surtout des artères intercostales.

Endocarde à peine scléreux; mitrale normale.

Vue par transparence, la grande valve montre des fibres musculaires occupant la moitié de la grande valve. A l'attache de celle-ci, on aperçoit vers la partie moyenne deux ou trois *sugillations vasculaires* très courtes, qui ne descendent pas dans le corps de la valve.

Immédiatement au-dessus de la zone d'insertion de la grande valve, on voit un petit orifice de 2 ou 3 millimètres dans lequel on fait facilement remonter un stylet au-dessous de l'endocarde de l'oreillette droite.

Valvule de Thebesius suffisante, non dilatée.

Trou de Botal perforé, tricuspide saine. Pas de caillots adhérents ou anciens dans les cavités cardiaques; coronaire gauche particulièrement saine, aucune plaque d'athérome; coronaire droite presque complètement saine.

Cette absence de lésions des coronaires semble être en rapport avec l'absence presque complète des plaques d'athérome dans la zone mitro-auriculaire; myocarde du ventricule gauche hypertrophié, mais non scléreux à l'œil nu, présente cependant à la coupe des marbrures jaunâtres et brunâtres, surcharge graisseuse.

Reins : les reins sont petits. Atrophie considérable de la substance corticale et surcharge graisseuse du hile. Les reins se décortiquent assez facilement et offrent une surface finement granuleuse et parsemée de petits kystes.

Artère rénale non franchement athéromateuse, mais à parois manifestement épaissies, ce qui peut se constater jusqu'à l'aorte.

En somme, cœur rénal, hypertrophie concentrique simple, non scléreuse consécutive à la lésion rénale.

Rate normale. Foie normal, pas de lésions apparentes du foie muscade. Poumons. — Congestion pulmonaire intense et œdème.

Pas de tuberculose, un peu d'emphysème.

Cerveau. — Athérome cérébral, ancien foyer circonscrit à la capsule interne. Foyer récent au 4e ventricule.

A = 7; B = 3,2; C = 5; D = 2,5; E = 11.

Obs. X. — Autopsie d'un malade de M. Landouzy. Cœur donné par M. Brouardel (obs. clinique inconnue).

Cœur gros. Myocarde hypertrophié. Aorte saine ; à peine quelques plaques d'athérome sur la ligne sus-sigmoïdienne. Par translucidité, quelques pinceaux musculaires débordant la zone d'insertion. Sur cette zone, face artérielle, quelques petites plaques athéromateuses, surtout au niveau des pédicules. Par places, on voit que les pinceaux musculaires vont rejoindre les cordages tendineux. Par transparence, pas de vaisseaux ; un léger épaississement de l'endocarde sur la face

auriculaire, un peu plus haut que le bord libre. Une coronaire accessoire à la coronaire postérieure. Coronaire à parois épaissies, mais pas d'athérome. Rien au cœur droit.

A = 8; B = 3, C = 2;3 D = 5; E = 11,2

Obs. XI. — Cœur provenant d'un inconnu.

Aorte. — Absolument normale, sauf quelques plaques athéromateuses sur la ligne sus-sigmoïdienne. Coronaires un peu au-dessous de cette ligne, à leur place habituelle. Vers la ligne d'insertion, on voit par transparence des pinceaux sanguins, déliés; au-dessous, translucidité de la grande valve. Vue du côté du pédicule ventriculaire, face endartérique, une plaque d'athérome. Piliers normaux. Épaississement de l'endocarde auriculaire. Épaississement de l'endocarde de la grande valve, mitrale formant un bourrelet assez épais sur le bord libre, face auriculaire. Coronaires saines. Myocarde sain. Cœur droit sain. Insertions tendineuses normales.

A = 8,5; B = 3; C = 3; D = 5; E = 12.

Obs. XII. — Cœur provenant d'un inconnu.

Aorte remarquablement saine. Léger cercle athéromateux le long de la circonférence sus-sigmoïdienne. Athérome autour des cornes sigmoïdiennes. A peine quelques plaques sur l'aorte. Quelques-unes sur les sigmoïdes et autour de l'orifice des coronaires. Plaque suivant la ligne bipolaire et au niveau du pédicule de la cloison. Épaississement léger du bord libre de la mitrale, face auriculaire.

L'orifice de la coronaire antérieure est au niveau de la circonférence sus-sigmoïdienne. L'orifice de la coronaire postérieure avec un orifice accessoire est au-dessous, dans le sinus valvulaire.

A = 7; B = 3; C = 3; D = 6.

Translucidité parfaite de la mitrale. Sous le pédicule de la cloison, les fibres musculaires de l'oreillette descendent un peu plus bas et il n'y a plus translucidité. C'est à cet endroit que se trouvent les plaques d'athérome.

Obs. XIII. — Malade du service de M. Landouzy.

Cliniquement : atrophie musculaire. Mort subite.

Cœur. — Macroscopiquement, lésions du cœur cardiaque. Congestion veineuse assez active du myocarde. A la coupe de la pointe, petits foyers jaunâtres (ne ressemblant pas à la sclérose) tranchant sur le fond rouge jaunâtre du myocarde. Athérome aortique sans particularités.

Suffusions sanguines dans toute la crosse de l'aorte. Suffusions sanguines de l'oreillette gauche descendant jusqu'au bord libre de la mitrale. Sigmoïdes aortiques, rouge rosé. Sclérose du sommet des piliers. Rien aux coronaires.

Reins kystiques. Cerveau : sclérose, mais pas d'hémorrhagie. Rien de particulier au foie. Rate un peu grosse. Poumons : congestion généralisée. Rien à l'intestin.

Obs. XIV. — Binet Louis, 22 ans, salle Damaschino.

Diagnostic clinique : tuberculose pulmonaire. — *Autopsie* le 10 octobre 1896.

Cœur dilaté, énorme surcharge de caillots cruoriques et fibrineux dans les quatre cavités, surtout dans l'oreillette droite. A la coupe, les deux ventricules sont dilatés d'une façon à peu près égale. Les parois du ventricule droit sont plus épaisses que normalement. Surcharge graisseuse de la paroi antérieure.

En place, le cœur présente la face antérieure du ventricule droit tout entière et ce qui fait le plus saillie en avant, c'est l'infundibulum de l'artère pulmonaire. La direction du cœur, couché dans le sillon costodiaphragmatique, était presque transversale, l'extrémité droite à peine relevée. La matité sur le cadavre était manifestement inférieure à l'étendue de la face ventriculaire droite.

A l'ouverture du cœur, la grande valve mitrale est très développée et très mince ; elle permet de voir nettement les fibres musculaires de l'oreillette à la partie supérieure de la valve. A son attache, au-dessus du bord d'insertion, on voit par transparence deux réseaux vasculaires sans prolongements dans la grande valve.

Pas de lésions du bord libre, deux petites plaques d'athérome sur la face aortique. Un peu de congestion veineuse dans le myocarde. Aorte : pas de traces d'athérome. Pas de coronaire supplémentaire.

Poumons. — Caverne comme le poing, du côté droit. Infiltration péribronchique de tout le reste. — Foie gros, gras.

Dimensions du cœur : A = 6 ; B = 3,7 ; C = 2,7 ; D = 5 ; E = 10.

Obs. XV. — Malade de la salle Damaschino.

Maux perforants et troubles trophiques. — Cachexie.

Autopsie le 10 octobre 1896.

Les deux poumons très emphysémateux empêchaient la percussion du cœur. Surcharge graisseuse du péricarde. Ce dernier est très aminci par places, et, en d'autres endroits, présente des épaississements blanchâtres à contours irréguliers. Au niveau du pédicule veineux, sur le péricarde pariétal, on trouve de petites nodosités lenticulaires et blanchâtres : pas de liquide dans la séreuse. Plaques laiteuses sur l'oreillette et l'auricule droite, et sur le ventricule droit. Pas d'insuffisance aortique à l'épreuve de l'eau.

Cœur mou et flasque, dilaté ; la paroi du ventricule gauche n'est pas hypertrophiée. Ilots blanchâtres de sclérose. Sur la paroi aortique, pas de traces d'athérome. Sigmoïdes saines. Quelques plaques athéromateuses sur la circonférence sus-sigmoïdienne. État réticulé de la semilune postérieure de la sigmoïde de la paroi ventriculaire. Quelques plaques d'athérome sur la face aortique de la grande valve mitrale. Une plaque est située sur un cordage à 1 centimètre de l'insertion de la grande valve. Par transparence, on voit dans la grande valve *un fin réticulum de vaisseaux* descendant presque jusqu'au bord libre, où l'on

trouve *un foyer d'hémorragie* sur la face auriculaire. Léger épaississement de l'endocarde à ce niveau. Quelques ecchymoses sous-endocardiaques dans le ventricule gauche. Pilier postérieur dédoublé.

Rien de particulier au ventricule droit.

La coronaire antérieure présente quelques plaques d'athérome, peu nombreuses; la coronaire postérieure a deux coronaires accessoires et on y voit quelques plaques athéromateuses peu marquées.

Rate un peu grosse et dure.

Poumons: adhérences pleurales aux sommets et à la face postérieure; pas de tuberculose, mais lésions d'emphysème et d'œdème pulmonaire. Rien à l'estomac. Rétention d'urine. Atonie intestinale avec nombreuses scybales. Reins un peu gros, un kyste à gauche. Aucune lésion macroscopique appréciable. Foie de volume normal. Dégénérescence graisseuse par places; pas de dégénérescence amyloïde.

Dimensions du cœur : A = 9; B = 3,5; C = 3; D = 6; E = 12.

Obs. XVI. — Malade de la salle Monneret. Service de M. le Dr Gingeot.

Cliniquement, se plaignait de crises douloureuses au niveau de l'épigastre avec palpitations et tachycardie. Diminution des urines. Tachycardie persistant malgré l'emploi de la digitale. Quelques jours avant sa mort, un peu d'albumine dans les urines. Mort subite.

Diagnostic post mortem : aortite et *angor pectoris coronarienne* à *forme pseudogastralgique*.

Autopsie : cœur relativement peu volumineux, cependant un peu au-dessus de la normale, les parois ventriculaires mesurant 2 centimètres sans les trabécules. A la coupe du myocarde, vaste foyer de sclérose intra-myocardiaque, à l'intersection de la cloison et de la paroi ventriculaire gauche antérieure. Cette sclérose s'étend jusqu'au voisinage de l'endocarde où l'on aperçoit un épaississement de cette dernière membrane. Du côté péricardique, au contraire, le foyer est séparé de la séreuse par une couche de myocarde indemne.

Péricarde : rien d'apparent. Surcharge graisseuse légère du ventricule droit dont les parois sont légèrement hypertrophiées, le ventricule gauche est dilaté.

Aorte : ses parois sont considérablement épaissies sur toute leur étendue. Sa surface interne est mamelonnée par l'athérome. Mais il faut ajouter que cet athérome est absolument confluent, que l'on ne distingue pas de pustules isolées. Sur plusieurs points, l'endartère a disparu, formant de petites ulcérations plus ou moins profondes dans lesquelles on trouve une matière tantôt franchement jaunâtre, tantôt brunâtre. Enfin, par places, on remarque un tissu d'aspect lardacé ou brun noirâtre, dur au toucher, étalé en surface et ne formant pas saillie comme tissu analogue hémorrhagicocalcaire que nous avons observé dans d'autres cas. Le maximum des lésions siège dans la région sus-sig-

moïdienne et sur le bord convexe de la crosse aortique. Les orifices des coronaires, situés comme d'habitude sur la ligne sus-sigmoïdienne, présentent deux faits particuliers : 1° la coronaire postérieure se bifurque, dès son origine, en deux troncs de volume égal, l'un qui suit le sillon basal du cœur et l'autre qui suit la direction de l'infundibulum de l'artère pulmonaire; 2° l'orifice de la coronaire gauche est marqué par un repli fibro-athéromateux partant de la corne postérieure de la sigmoïde ventriculaire et allant, immédiatement au-dessus de cet orifice, rejoindre la ligne sus-sigmoïdienne. *Le calibre de cet orifice est rétréci au point de ne laisser passer qu'un très petit stylet.*

Les sigmoïdes sont épaissies sur leur bord libre; elles présentent ceci de particulier que l'épaississement, qui est généralisé à toute la valvule, semble naître et avoir son maximum au niveau des lignes d'insertion et des cornes de ces sigmoïdes. De telle sorte que l'on constate une bande fibreuse, presque rigide, allant d'une corne à l'autre, par l'intermédiaire du bord libre et de leur bord d'insertion. Le volume des nids valvulaires paraît diminué de ce fait.

La zone mitro-auriculaire est le siège de plaques jaunâtres et de travées blanchâtres fibreuses qui s'étendent jusqu'à la ligne d'insertion des cordages.

La couche musculaire de l'oreillette, vue par transparence, descend assez bas sur la mitrale, et paraît très épaisse. Pas de vaisseaux par transparence. La paroi musculaire de l'oreillette gauche paraît un peu hypertrophiée.

Pas d'épaississement du bord libre de la mitrale, sauf de très légères travées fibreuses que l'on retrouve également sous l'endocarde auriculaire.

A = 6,8; B = 2,6; C = 2; D = 4; E = 8,9.

Obs. XVII. — Malade du service des chroniques de M. le Dr Gingeot.

Diagnostic clinique : *Insuffisance et rétrécissement aortiques.* — Cœur avec hypertrophie concentrique colossale du ventricule gauche. Mensuration des parois donnant de 2,6 à 3mm d'épaisseur; la cloison mesurant 2,7. (Conservé dans le Müller.)

Crosse de l'aorte : normale. Pas trace de pustules athéromateuses; mais, à 1cm environ au-dessous de la ligne sus-sigmoïdienne, on aperçoit trois saillies irrégulièrement arrondies mesurant de 3 à 9mm de diamètre, d'aspect franchement noirâtre avec reflets brunâtres, formant comme hernie à travers l'endartère, et de constitution macroscopique analogue à celles de l'observation précédente : la lésion aortique des sigmoïdes sous-jacentes leur est en tour comparable.

Cette altération a épaissi les trois valvules d'une façon colossale, de telle sorte que, vues par l'aorte, elles forment une sorte de champignon, percé à son centre, pour former l'orifice aortique intrasigmoïdien. Celui-ci est triangulaire et mesure dans son plus grand diamètre 1cm et 4mm de largeur. La lésion a donné [aux sigmoïdes une

résistance telle qu'elles sont immobilisées dans cette situation. Ces lésions, que nous appellerons hémorrhagico-calcaires, sont manifestement plus développées sur le bord libre où l'on voit des dépôts mûriformes, durs au toucher, qui semblent s'être développés primitivement le long des bords libres des valvules ; mais elles sont tellement volumineuses et tellement déformées qu'il est impossible de préciser davantage.

Si l'on examine la face aortique de la mitrale, on remarque aussitôt deux faits importants : 1° des travées fibreuses allongées, blanchâtres, s'étendant de la zone mitro-auriculaire jusque sur les cordages, où elles prennent un aspect nacré ; 2° immédiatement au-dessous de la sigmoïde mitrale, et dans la région voisine située au-dessous de la sigmoïde ventriculaire, on voit deux saillies mûriformes noirâtres, analogues aux précédentes, du volume d'un pois environ, débordant de 3^{mm} le plan mitro-aortique.

L'*undefended space* paraît indemne de lésions à l'exception de quelques travées fibreuses blanchâtres.

Le pilier antérieur se bifurque *et vient s'insérer directement par ses fibres musculaires* sur la grande valve mitrale, au niveau de la partie nacrée, c'est-à-dire vers sa transformation fibreuse. L'autre insertion du pilier antérieur se fait par une série de petits cordages disposés en éventail de 8 à 10^{mm} de long sur le bord libre de la mitrale. Celle-ci ne présente pas de vaisseaux par transparence, n'est pas épaissie sur la face auriculaire, et paraît au contraire atrophiée, comme les cordages qui s'y rendent. L'endocarde auriculaire est épaissi, d'aspect fibroïde, et la petite tumeur située sous la sigmoïde mitrale fait un peu hernie, près de l'insertion de la grande valve mitrale.

La petite valve ne présente rien de particulier, si ce n'est une certaine atrophie de son bord libre. Orifices des coronaires libres, deux supplémentaires à la coronaire postérieure. Mêmes lésions hémorrhagico-calcaires à l'origine de la coronaire antérieure, à 1^{cm} de son orifice. Au-dessous, on reconnaît çà et là de petites taches jaunâtres qui semblent être de l'athérome. Pas de tendons aberrants. La coronaire postérieure présente une plaque noirâtre dure et lisse faisant hernie u-dessous de l'endartère. Quelques taches nacrées de sclérose à l'insertion de la cloison et de la paroi du ventricule gauche.

A = 7,5 ; B = 3 ; C = 2,5 ; D = 4,6 ; E = 8,6.

Obs. XVIII. — Cœur d'un inconnu : hypertrophie localisée à la paroi du ventricule gauche, tandis que la paroi du ventricule droit reste très mince.

Aorte très athéromateuse. Plaques confluentes s'étendant suivant les nids valvulaires. Orifice de la coronaire gauche largement ouvert au milieu de l'athérome. Celui de la coronaire droite situé plus haut que normalement, à un centimètre au-dessus de la circonférence sus-sigmoïdienne, présente lui-même l'aspect d'une petite valvule sigmoïde

dont le bord inférieur à 1^{cm},3 de longueur. Valvules sigmoïdes larges. Nodules d'Arantius épaissis et présentant çà et là quelques fenêtrages. Au-dessous de la sigmoïde de la grande valve, on remarque sur la face artérielle une plaque d'athérome qui dépasse à peine la zone mitro-auriculaire. Le reste de la grande valve est absolument normal. Son côté endocardiaque ne présente rien de particutier, bien que l'endocarde de l'oreillette soit un peu épaissi. Les piliers mitraux sont volumineux. Du pilier postérieur partent deux forts cordages qui se dirigent sur la cloison au milieu d'une zone d'épaississement de l'endocarde. Vue par transparence, la grande valve mitrale ne montre aucun vaisseau apparent, mais on distingue très nettement à l'œil nu une mince couche de fibres musculaires descendant jusqu'au tiers inférieur de la valve et plus visible sur la face endocardiaque.

A = 8,7; B = 3; C = 2,6; D = 4,3; E = 11,5.

Obs. XIX. — Cœur donné par M. Luys, interne des hôpitaux.

Cœur assez gros. Légère surcharge graisseuse. Parois du ventricule gauche épaissies. Aorte : parois très athéromateuses, surtout au-dessus de la ligne sus-sigmoïdiennes. Quelques plaques le long de cette ligne et autour des orifices des coronaires, mais ne les oblitérant nullement. Sigmoïdes saines. Grande valve mitrale, une ou deux plaques athéromateuses dans la zone mitro-auriculaire.

Face artérielle de la mitrale normale. Piliers petits; par transparence, la ligne d'insertion des lignes auriculaires n'est pas absolument limitée; des pinceaux musculaires descendent plus ou moins bas. L'endocarde de l'oreillette gauche est légèrement épaissi. Sur le bord libre des deux valves mitrales, sur la face endocardique, on trouve de petites végétations de la grosseur d'un grain de mil, de consistance fibreuse avec léger épaississement de l'endocarde à leur niveau et au-dessus. Par transparence, on voit un vaisseau assez gros faisant saillie sous l'endocarde, partant du pédicule de la cloison et descendant jusqu'au bord libre de la mitrale au niveau du plus fort épaississement De la partie moyenne de ce vaisseau, à peu près au milieu de la grande valve mitrale, part un ramuscule qui va sur le bord ventriculaire de la mitrale au niveau d'un fort épaississement. De ces deux vaisseaux partent un nombre infini de ramuscules qui vont dans toutes les parties adjacentes. Au niveau des deux pédicules de la mitrale se trouvent également deux vaisseaux qui irriguent toutes les parties adjacentes et s'en vont jusqu'à l'insertion des fibres tendineuses.

Examen histologique des végétations. — Nous avons coupé une des des végétations, prise sur la petite valve mitrale..On voit alors à l'examen que le bord libre de cette valve est épaissi et fibreux, que l'endocarde y est très épaissi. Du côté opposé aux végétations, c'est-à-dire sur la face de la petite valve qui regarde la paroi ventriculaire, on voit de nombreux vaisseaux gorgés de sang. Les veines sont simplement

distendues; les artérioles, au contraire, présentent un épaississement relativement considérable de leurs parois.

Le pédicule des végétations est très petit, il est formé exclusivement de tissu fibroïde dense et sérié. Les végétations sont piriformes et se composent nettement de deux parties distinctes, une centrale, qui fait suite à la trame centrale de la valvule et d'aspect fibreux avec de nombreux noyaux allongés suivant le grand axe de la végétation. Cette partie se colore très bien par le bleu de méthylène.

Tout autour se trouve une couche épaisse se colorant en bleu verdâtre, faisant suite à l'endocarde et paraissant comme formée de tissu amorphe, muqueux avec des cellules rondes. Dans l'intérieur de ce tissu se trouvent de grandes lacunes dont les parois ne sont pas orga-

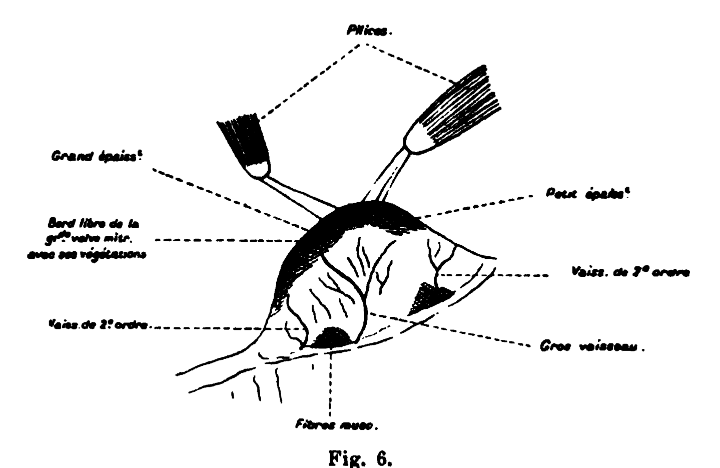


Fig. 6.

nisées et ne paraissent pas revêtues d'un endothélium. Ces lacunes ne contiennent ni sang ni leucocytes.

Sur la plupart de nos coupes, nous avons trouvé, à côté d'une grosse végétation piriforme, d'autres plus petites et sessiles.

Cette lésion végétante de l'endocarde ne s'est manifestée par aucun signe stéthoscopique du vivant du malade. Ce dernier est mort d'une ulcération stomacale dont les pièces anatomiques ont été présentées par M. Luys à la Société anatomique.

Obs. XX. — Due à l'obligeance de M. Luys.

Malade âgée de 34 ans. Jamais de maladies antérieures (aucune maladie infectieuse). Jamais de fausse couche. Cesse d'être réglée à 32 ans. A eu une grossesse, met à terme un enfant qui mourut à 3 mois, de méningite tuberculeuse. Jamais d'hémoptysies. En décembre 1894, tremblement passager des membres. Anorexie, suppression des règles. En mai 1895, le corps thyroïde prend un grand développement. En

septembre 1895, palpitations. La malade se plaint de bronchite. En novembre 1895, anasarque, albuminurie intense. Elle entre dans le service de M. Oulmont : Pouls oscille entre 100 et 110. Tachycardie, cyanose. Troubles vasomoteurs. Pas d'hystérie.

Scoliose. Depuis sa jeunesse, la malade avait de l'exophtalmie.

M. Durosiez l'examine, et diagnostique un rétrécissement mitral congénital, avec souffle présystolique et dédoublement du second temps. M. Oulmont croit qu'il y a au cœur un bruit de galop, fait le diagnostic de maladie de Basedow avec asystolie.

Autopsie. — Pas de tuberculose pulmonaire. Congestion intense aux bases. Foie graisseux et muscade. Reins durs sans kystes.

Le bord libre de la mitrale rétréci mesure 7 centimètres. Un peu au-dessus de ce bord libre et surtout sur la grande valve, face auriculaire, épaississement assez considérable, fibrose molle. Pas de traces d'hémorrhagies. Pas de vaisseaux par transparence de la grande valve. quelques-uns seulement au niveau du pédicule de la paroi ventriculaire, semblant se diriger vers l'épaississement.

Oreillette gauche dilatée avec léger épaississement de l'endocarde. Dilatation de tout le cœur droit. Pas de thombose cardiaque. Pas d'hypertrophie de myocarde, ni de dilatation du ventricule gauche.

Coronaires saines.

Aplasie artérielle marquée. Un orifice accessoire à la coronaire postérieure, quelques plaques athéromateuses très légères, à peine dessinées sur la ligne sus-sigmoïdienne et à la zone mitro-auriculaire, face artérielle.

Du côté des piliers et des trabécules musculaires à la pointe du ventricule gauche, endocarde épaissi par places et d'aspect blanchâtre.

A = 6; B = 3; C = 22; D = 4; E = 11.

Obs. XXI. — Service de M. le Dr Gingeot. *Diagnostic clinique :* Cirrhose alcoolique avec troubles cardiaques et urémiques de la période ultime.

S... Edm., âgé de 57 ans, entre à l'hôpital le 24 juillet 1896 pour une ascite énorme avec œdème des membres inférieurs, ayant débuté en mars dernier. Le malade est un grand buveur de liqueurs. Parmi les symptômes observés au cours de la maladie, on note des troubles gastriques, des hématuries, du melæna, une fatigue générale très intense ; circulation collatérale ; souffle systolique à la pointe du cœur, disparaissant certains jours ; douleurs de la région précordiale surtout marquées le 11 septembre. Ce jour-là, battements artériels visibles aux temporales et aux carotides ; pouls fort, mais arythmique, fréquent ; systoles cardiaques très inégales ; souffle bref, rude, en jet de vapeur, presque musical, systolique, siégeant à la pointe et propagé dans les vaisseaux ; choc précordial intense, surtout à la vue ; matité cardiaque agrandie.

On pratique deux paracentèses à intervalle assez court. Rapidement

la cachexie se développe. Subdélire, carphologie, gémissements, somnolence continus; coma et mort lente avec accélération et affaiblissement extrêmes des battements du cœur.

Autopsie. — Le foie est assez volumineux, 1550 grammes, clouté, dur, franchement cirrhotique. Péri-hépatite. Lésions chroniques du péritoine. Raccourcissement de l'intestin avec diminution de calibre. Vaste ecchymose près de la petite courbure de l'estomac. Rate grosse avec périsplénite. Varicosités de l'œsophage. Œdème pulmonaire. Œdème cérébral, sans athérome, légère injection vasculaire.

Cœur volumineux : ventricule gauche globuleux et arrondi, ventricule droit flasque. Poids du cœur, 440 grammes. Surcharge graisseuse de sa face antérieure. Ilots de sclérose visibles à la coupe de la pointe du cœur, plus marqués dans la région sous-péricardique de la paroi antérieure du cœur gauche dont les parois sont hypertrophiées. Épreuves de l'eau négatives pour les orifices aortique et mitral. Tendons aberrants normaux. Parois de l'aorte saines. Orifice accessoire près de la coronaire postérieure. Valvules sigmoïdes saines, sauf léger épaississement de leur ligne d'insertion. Athérome de la région mitro-auriculaire. Orifices des coronaires perméables. Vascularisation du 1/6 supérieur de la valvule mitrale visible par transparence. Endocarde épaissi. La zone d'insertion de la mitrale est épaissie, ainsi qu'à un degré plus considérable, le bord libre de la valvule: cet épaississement occupe la face auriculaire sur laquelle se voit aussi quelques ecchymoses sanguines d'un rouge vif. Ces ecchymoses se retrouvent sur les cordages, sur les piliers et sous l'endocarde pariétal. Injection très nette des vaisseaux sous-endocardiques. Pas d'hémorrhagies dans le myocarde, qui est d'ailleurs altéré. Pas de caillots dans l'auricule gauche, pas de thrombose cardiaque, pas de diffusion sanguine dans l'aorte. Oreillette droite dilatée. Orifice tricuspide = 14 centimètres. Pas de plaques hémorrhagiques dans le cœur droit. L'orifice de la coronaire antérieure est normal; mais sur son trajet à 1 centimètre plus loin, il existe un rétrécissement calcaire ; du côté de la coronaire postérieure, quelques plaques molles d'athérome ; rien de visible dans les autres branches.

A=8 ; B=3 ; C=2,5; D=5 ; E=12

Ce malade présentait donc du côté du cœur de la fibrose sous-endocardique avec des suffusions hémorrhagiques, de la sclérose du myocarde avec sténose incomplète de la coronaire antérieure, et une dilatation de l'anneau mitral suffisante pour expliquer le souffle systolique.

Des capillaires excessivement fins occupent toute l'étendue de la mitrale s'étendant jusqu'à son bord libre. Une artériole part du milieu de la zone d'insertion, des fibres auriculaires, puis rejoint à peu près au milieu de la grande valve mitrale une autre artériole venant du pédicule de la cloison, et décrit avec elle un arc de cercle. De cet arc de cercle, naissent de nombreux petits rameaux qui s'étendent jusqu'au bord libre de la mitrale, en formant un petit lacis extrêment net, qui s'en va jusqu'aux insertions des cordages tendineux et jusqu'à l'arc sous-

mitral. Ces vaisseaux sont très nettement sous-endocardiques ; on ne les voit que par transparence, en regardant par la face endocardique, les rayons lumineux venant du côté opposé, c'est-à-dire de la face artérielle. Au contraire, si on regarde par la face artérielle, on ne les voit pas.

Piliers normaux, peut-être un peu atrophiés. Athérome marqué dans les coronaires qui sont par places presque oblitérées et contrastent ainsi avec le peu d'athérome qui existe sur la paroi de l'aorte.

Obs. XXII. — Malade du service de M. Mercklen. — Cliniquement, avait des accès de fièvre pseudo-intermittente avec tumeurs dans le flanc gauche. Avait eu antérieurement du paludisme ; avait été diagnostiqué cachectique paludéen avec splénomégalie. — Mort subite.

Autopsie. — Pyonéphrose du rein gauche volumineuse avec particularités spéciales qui ressortent du cadre de notre étude.

A = 8,6 ; B = 3 ; C = 3 ; D = 5 ; E = 12.

Aorte. — Quelques légères plaques athéromateuses, petites comme des grains de millet, marquées surtout dans la ligne sigmoïdienne. Une coronaire accessoire à gauche. Sigmoïdes saines. Piliers normaux. Grande valve mitrale absolument translucide : la ligne d'insertion n'est pas absolument nette ; les pinceaux musculaires descendent à des hauteurs inégales. Une plaque d'athérome sous-endartérique au niveau du pédicule de la cloison.

Endocarde de l'oreillette gauche légèrement épaissi, et léger épaississement du bord libre de la mitrale.

Obs. XXIII. — Hénon Clarisse, âgée de 70 ans, entre le 24 août 1896, salle Monneret, lit n° 3.

Cette malade entre pour des phénomènes d'asystolie. Aucun symptôme de troubles circulatoires dans l'enfance. Pas de bronchites. Pas d'hérédité.

Soignée déjà il y a un an et demi à la salle Claude-Bernard, dans le service de M. Mercklen. L'œdème des membres inférieurs remonte à cette époque. Le dyspnée d'effort, au contairre à quelques années déjà.

Cette malade a eu 9 grossesses, dont 2 fausses couches, le tout s'étant passé sans accidents. Pas de chagrins, pas de traumatismes. Ni caféisme ni éthylisme dans les antécédents. A 46 ans, ménopause avec métrorrhagies et anémie posthémorrhagique. Jamais de maladies infectieuses.

Le 24 août 1896 : cyanose très prononcée des lèvres et du nez, œdème conjonctival. Lèvre inférieure tuméfiée et pendante, avec varicosités. Acroçyanose. Œdème chronique des membres inférieurs, éléphantiasiques, durs à partir du genou, mais laissant former un godet sur les cuisses. Varices lymphatiques sur la partie antérieure des membres inférieurs, très abondantes dans la région hypogastriques formant dans cette région un riche plexus. Pas de troubles trophique, des ongles. Œdème de la paroi abdominale. Pas d'ascite.

Foie. — Palpation impossible. Douleur à la pression sur le lobe droit.

Poumon. — Congestion et œdème aux bases. Jamais d'hémoptysies.

Cœur. — Arythmie. Bruits affaiblis et désordonnés. La percussion révèle une augmentation assez grande de la matité précordiale.

Pouls petit, intermittent, irrégulier. Veines jugulaires fortement dilatées, avec faux pouls veineux. Pas de souffle tricuspidien perceptible.

Au cou, tuméfaction douloureuse sus-claviculaire, du volume d'un œuf de pigeon (pseudolipome.)

Oligurie. Albuminurie, 0gr,20. Langue pâteuse. Haleine aigrelette. Constipation. Traitement, 4 pilules drastiques, diurétiques.

Le 30, l'œdème abdominal remonte à l'aisselle. Sous l'influence de la digitale, le cœur s'est un peu régularisé, et l'on entend alors un souffle systolique à la pointe, ne se propageant pas dans l'aisselle, et n'existant qu'aux fortes systoles. Impossible de rien reconnaître à l'orifice aortique. Pas de souffle tricuspidien. Veines jugulaires très dilatées.

Le 3 septembre, l'œdème augmente, la malade perd ses urines; on fait des mouchetures aux membres inférieurs et on donne de la théobromine. Amélioration; et alors on constate très nettement le souffle systolique, plus un dédoublement du second temps et un léger roulement présystolique. On porte alors le diagnostic de : rétrécissement avec insuffisance mitrale, de cause inconnue.

Le 7, l'œdème et la dyspnée ont diminué. Impossible d'évaluer la quantité d'urine; la malade urine sous elle.

Le 9, pouls fréquent, incomptable. Au cœur, rythme embryocardique.

Le 19, somnolence presque continuelle, état semi-comateux. Œdème du membre supérieur droit. Intermittences cardiaques.

Les jours suivants, dyspnée, asystolie, état sub-comateux. Mort.

Autopsie le samedi à 2 heures et demie. — Hydrothorax droit. Adhérences du sommet gauche. Énorme stase sanguine dans les gros vaisseaux thoraciques. Surcharge graisseuse du péricarde. Hydropéricarde. Dilatation considérable des veines pulmonaires. Ascite légère. Kyste ovarien droit.

Voussure thoracique au-devant de la région précordiale en dedans du sein. Cœur très découvert, les languettes pulmonaires étant situées très haut.

Cœur de forme globuleuse, ovoïde, régulière, causée par l'énorme dilatation des deux oreillettes. Il mesure 9 centimètres, de la pointe au sillon basal, et 9 centimètres de ce sillon au sommet des oreillettes. D'un bord à l'autre, il mesure 14 centimètres transversalement. Le plus grand diamètre est de 18 à 20 centimètres, toutes mesures prises en projection.

Péricarde pariétal lavé, sans traces inflammatoires.

Epaississement fibreux de la grande valve mitrale, face endocardiaque, surtout marquée dans le voisinage du sommet du pilier postérieur. La partie adjacente de la petite valve est également épaissie, et le maximum de l'épaississement se trouve à l'angle des deux valves réunies. On voit par transparence *un gros vaisseau* allant du pédicule de la cloison vers

cet épaississement. On remarque également sur tout le bord libre de la mitrale de petits réseaux vasculaires sans communication apparente avec le gros vaisseau et ne se prolongeant pas, comme lui, vers les points d'attache de la grande valve.

Myocarde comme dissocié par la stase sanguine et l'œdème. Pilier postérieur atrophié, jaune blanchâtre : les cordages qui en partent sont courts et épais.

Rien sur la face artérielle de la grande valve, sauf deux plaques athéromateuses à la région mitroauriculaire.

Sigmoïdes saines et suffisantes et très légèrement athéromateuses sur leur trajet.

Sur la circonférence auriculoventriculaire, en face de la petite valve, on trouve une prolifération dure, impossible à couper, qui paraît être un os du cœur.

Foie muscade, sclérosé, crie sous le couteau. La congestion est plus marquée dans le lobe droit. P. 160.

Rate. — Congestion intense avec sclérose probable ; poids 240.

Reins. — Le droit 160 grammes, le gauche 210 grammes. Surface rouge, congestion intense, pèse avec nombreux petits kystes du volume d'un poids ; se décortiquent assez mal. Atrophie considérable de la substance corticale. Les zones péripyramidales sont congestionnées.

Obs. XXIV. — Malade âgé de 64 ans. Service des chroniques de M. Gingeot.

Diagnostic clinique : *Cancer de l'estomac.*

Autopsie le 3 septembre 1896. — Cœur. — Cœur en systole. Œdème du cœur surtout marqué le long du sillon interventriculaire et interauriculo-ventriculaire droit, suivant le trajet des vaisseaux. Plaque laiteuse 2 francs au bout de l'infundibulum pulmonaire. Athérome de la crosse-aortique avec plaques résistantes et d'autres molles. A la coupe de la pointe, aspect de l'hypertrophie concentrique du ventricule gauche de la de la grandeur d'une pièce de sclérose rénale. L'athérome de l'aorte se propage à la grande valve mitrale. L'endocarde du ventricule gauche est épaissi, nacré, sclérosé. Il en est de même de l'endocarde de l'oreillette gauche qui offre la même teinte. L'athérome est déposé seulement sur la face artérielle de la grande valve mitrale.

Sclérose blanche des piliers. A la coupe de la pointe, le cœur ne paraît pas très congestionné. Comparées à la lésion aortique, les coronaires ne présentent presque pas d'athérome.

Poumons : emphysème et œdème. Adhérences pleurales, totale à droite. Foie cardiaque léger. Léger degré de cirrhose. Encéphaloïde de l'estomac. Périhépatite et périsplénite considérable. Rate un peu pâle, dure, scléreuse. Reins : anémie des pyramides ; se décortique bien. Probablement, il y a des lésions de néphrite parenchymateuse. Pas de kystes. Atrophie de l'intestin grêle.

$A = 7,5$; $B = 3,5$; $C = 5,2$; $D = 3$.

Coupe histologique du rein. — Ectasie des vaisseaux artériels et veineux, avec rétrécissement des artérioles de moyen calibre. Épaississement des parois vasculaires. Dans la région inférieure des pyramides, on remarque une extension considérable du tissu conjonctif transformé en tissu fibreux. Les tubes sont comme enserrés et rétrécis, déformés par cette hyperplasie conjonctive. Dans les pyramides de Ferrein, il y a des tubes très colorés par l'hématéine, renfermant peu de noyaux; d'autres, de volume égal, sont très riches en noyaux, et n'ont pas pris la matière colorante. Dans la région des tubuli qui sépare les prolongements de Ferrein, il semble que chaque tubulus est comme rétréci et ratatiné sur lui-même au milieu d'une cavité plus ou moins régulière, limitée par de fins tractus conjonctifs; de telle sorte qu'il semble qu'on ait affaire à une atrophie sénile de l'élément glandulaire, sans qu'en ces points le tissu connectif ait déjà proliféré. Nous en dirons autant des glomérules de Malpighi qui sont partout atrophiés et ratatinés sur leurs pédicules; dans le voisinage même de la capsule de Bowmann, il n'y a pas en général, d'appel leucocytaire. Du reste, on peut dire que nulle part la diapédèse n'est visible, ce qui éloigne *a priori* l'idée d'une inflammation. Dans la région glomérulaire, on voit par places des zones plus ou moins étendues dans lesquelles les tubuli contorti sont dilatés, peu riches en noyaux et colorés en jaune brique par l'hématéine cosine. Ces zones renferment en général, vers leur partie centrale, un vaisseau dont les tuniques sont hypertrophiées. Dans ces zones il y a des parties qui sont très riches en noyaux épithéliaux, dont le contenu n'est pas coloré, de telle sorte qu'il semble qu'il y ait compensation.

Foie cardiaque typique. Élargissement des espaces portes et intertrabéculaires; par places, foyers hémorragiques; pas de sclérose appréciable. Dégénérescence granulo-pigmentaire des cellules hépatiques.

Cœur. — Pas de dégénérescence musculaire; en certains points, légère fragmentation. Les noyaux sont partout bien colorés, la striation conservée. Les vaisseaux ne paraissent pas lésés. Nulle part on ne distingue de foyers dystrophiques à une période quelconque de leur évolution. Pas de dégénérescence granulo-fragmentaire.

Obs. XXV. — Service de M. le Dr Gingeot. — *Diagnostic clinique : cirrhose atrophique.* Cath. So..., 54 ans, cuisinière, entre le 17 août 1896. Dans les antécédents, on note une fièvre typhoïde à 7 ans, des brûlures assez étendues à 10 ans, une attaque de rhumatisme articulaire en 1878, une congestion pulmonaire en 1890, une hernie ombilicale depuis 1872, enfin de la tuberculose familiale. Début de la maladie en 1896 par un œdème des jambes progressif, et une augmentation assez rapide du volume du ventre. Malgré une ponction pratiquée le 21 août, la malade ne tarde pas à se cachectiser rapidement, et meurt le 10 septembre. Au cours de la maladie on reconnait la tuberculose pulmonaire et un souffle systolique à la pointe.

A l'autopsie, on trouve une ascite énorme, un foie clouté, dur, volumineux avec périhépatite, une légère périsplénite, des lésions très avancées de tuberculose pulmonaire; de la congestion des reins et des altérations péritonéales.

Le cœur est volumineux. Poids, 440 grammes. Surcharge adipeuse au niveau des sillons; plaque laiteuse sur le ventricule gauche près de la pointe. Aorte athéromateuse ; atrophie considérable des parois avec plaques calcaires, rigides; suffusions sanguines sur l'aorte et l'artère pulmonaire; pas d'insuffisance aortique; sigmoïdes ossifiées; orifices des coronaires libres, mais plaques d'athérome sur leur trajet; la lésion athéromateuse se poursuit dans l'aorte jusqu'à sa terminaison et jusque dans les artères iliaques, parsemées çà et là de suffusions sanguines. Induration des bords adhérents des sigmoïdes pulmonaires, et quelques plaques d'athérome sur les parois de l'artère pulmonaire. Congestion du myocarde, visible à la coupe de la pointe : dégénérescence scléreuse. Grande valve mitrale très sclérosée : nombreuses plaques d'athérome sur sa face aortique; piliers atrophiés. La petite valve mitrale présente un foyer calcifié au niveau de sa zone d'insertion et provenant des artères sous-jacentes; teinte rougeâtre sous-endocardique. La tricuspide est épaissie; l'oreillette droite est dilatée avec des suffusions sanguines plus marquées que sur la mitrale. L'oreillette gauche est dilatée.

A = 6; B = 2,2; B = 4; D = 2; E = 6,4.

Dans ce cas, nous avons affaire à une double lésion : l'athérome de l'aorte prolongé sur la grande valve mitrale; la lésion mitrale non athéromateuse, mais fibro-calcaire et hémorrhagique, comme du côté de la tricuspide.

Obs. XXVI. — Malade du service de M. Gingeot, salle Monneret, lit n° 2. — *Diagnostic clinique :* Diabète. Tuberculose pulmonaire. Pleurésie purulente gauche. Mort cinq jours après l'opération de l'empyème.

Autopsie. — Liquide séreux dans le péricarde. Plaque laiteuse en avant du ventricule gauche. Surcharge graisseuse du cœur.

Auricule droite très distendue. Ventricule gauche très hypertrophié. Sigmoïdes aortiques, saines, suffisantes à l'épreuve de l'eau. Myocarde légèrement fibreux. Léger degré d'insuffisance mitrale à l'épreuve de l'eau.

Plaques athéromateuses le long de la circonférence sus-sigmoïdienne et sur toute la face artérielle de la grande valve. Coronaires avec quelques plaques légères.

Quelques petits vaisseaux très ténus descendant plus bas que la ligne d'insertion des fibres auriculaires. Léger épaississement du bord libre de la grande valve, face auriculaire (ce qui déterminerait le léger degré d'insuffisance). Cœur droit dilaté.

Obs. XXVII. — Malade du service de M. Gingeot. Salle Damaschino. Lit n° 23. *Diagnostic clinique :* Entérite tuberculeuse à forme typhoïde, vérifié par l'autopsie.

Cœur. — Un peu de liquide dans la péricarde qui a un aspect blanchâtre, comme lavé. Pas de plaques laiteuses.

A la coupe de la pointe, rien d'anormal. Aorte très petite, un peu moins de 2 centimètres de diamètre ; 5,8 de circonférence. Rien d'anormal aux sigmoïdes. Ni athérome ni fibrose. Coronaires saines. Cœur petit dans son ensemble avec légère dilatation du cœur droit.

Grande valve transparente, sans vaisseaux et comme atrophiée. Aucun épaississement du bord libre. Pas d'athérome dans la région mitro-auriculaire.

Obs. XXVIII. — *Dothiénenterie.* Mort au 4e jour. Hémorragie de la sigmoïde mitrale sur face cardiaque, autour du nodule d'Arantius. Pas de vaisseaux de la valvule mitrale. Pas d'endocardite.

Conclusions. — Nous ne reprendrons pas pour les interpréter par le détail les observations toutes personnelles ci-dessus décrites. Nous nous bornerons à faire remarquer que ces cas ont été pris absolument sans choix, au hasard des autopsies et de nos notes, ce qui nous a paru préférable pour faire l'étude de la région mitro-aortique. Nous ne nous sommes pas contentés de ces observations ; nous avons examiné, pour contrôler les idées que nous avançons dans ce travail, nombre d'autres cœurs dont nous ne rapportons pas l'examen, et, de cette étude, nous croyons pouvoir émettre les conclusions suivantes :

Le premier fait sur lequel nous désirons appeler l'attention, c'est *l'individualité de la région mitro-aortique*, région spéciale du cœur qui sert de transition entre l'organe central et la circulation artérielle, et qui tire son importance de ce fait même. Cette étude un peu spéciale nous a paru intéressante à faire; car les rapports anatomiques et histologiques que l'aorte affecte avec le cœur et en particulier avec l'appareil valvulaire mitral sont en réalité peu connus, si l'on en juge d'après les descriptions des traités classiques. Il saute aux yeux qu'une grande incertitude règne encore autour de la question de savoir où finit le cœur, où commence l'aorte. Il en est de même en histologie, quand il s'agit de savoir comment l'endartère se continue avec l'endocarde. C'est ainsi que, dans l'un des traités les plus récents, l'auteur s'exprime ainsi : « Le siège de la sténose est variable

suivant les cas : soit au niveau des valvules sigmoïdes ou de leur anneau fibreux d'insertion, soit au-dessous de ce point, au niveau de *l'infundibulum aortique qui s'étend sur une hauteur d'un centimètre environ entre l'anneau fibreux valvulaire et l'abouchement réel de l'aorte dans le ventricule gauche.* » Ce qui fait supposer que l'aorte s'étend à un centimètre au delà de l'anneau fibreux vers le ventricule gauche, c'est-à-dire à la ligne bi-pédiculaire de notre région mitro-aortique. Or, dans un autre manuel de pathologie interne, l'auteur précise de la façon suivante les relations anatomiques dont il s'agit : « Les valvules artérielles résultent, dit-il, de l'adossement de la membrane interne des artères à l'endocarde ventriculaire. » Il paraît donc difficile, *a priori*, de concilier deux affirmations aussi contradictoires.

Peut-être y apporterons-nous quelque éclaircissement en envisageant la question au triple point de vue : 1° de l'anatomie macroscopique ; 2° de l'histologie ; 3° de la pathologie.

1° L'anatomie microscopique nous montre en effet nettement la continuation de l'aorte et de la grande valve mitrale. Cette dernière est une valvule *cardio-aortique*, tandis que la petite valve est une valvule *cardio-cardiaque*. La grande est le lien qui unit le myocarde par l'intermédiaire des piliers et de leurs cordages à l'aorte; et, en tant que zone de transition entre le cœur et l'aorte, elle participe à la fois de l'un et de l'autre. L'anatomie macroscopique nous montre en effet qu'il est impossible de séparer la grande valve de l'aorte, et que celle-ci semble se continuer jusqu'au bord libre de la grande valve mitrale. D'ailleurs, certaines parties du muscle cardiaque, les fibres musculaires de l'oreillette gauche avec l'endocarde qui les recouvre, d'une part, les cordages tendineux émanant des piliers et du ventricule, d'autre part, contribuent au fonctionnement de la grande valve. Aussi, nous n'hésiterons pas à dire que toute la face auriculaire de la grande valve fait partie du cœur, et que toute la face artérielle de cette même grande valve fait partie de l'aorte.

2° L'histologie nous a également fourni des arguments en faveur de cette affirmation. Il est vrai que la tunique myo-élastique de l'aorte cesse au niveau du nid sigmoïdien,

que cette même tunique myo-élastique est le propre d'une formation artérielle. Mais, nous avons vu que l'endartère et l'adventice se prolongaient en s'épaississant dans la grande valve mitrale, et qu'il était absolument impossible d'établir une ligne de démarcation quelconque.

Nous avons également insisté sur ce fait, que sur la face artérielle de la région mitro-auriculaire, la tunique endothéliale présentait une structure analogue à l'endartère. Si cette structure n'est pas absolument celle de l'endartère sur la face artérielle de la grande valve elle-même, c'est que là nous avons, à tenir compte de l'insertion des cordages tendineux et que cette partie de la valve sert de transition entre l'endocarde et l'endartère.

3° Enfin, la pathologie de la région mitro-aortique, tout en nous révélant ses connexions intimes nous donne la preuve de son individualité. Car l'étude des lésions localisées à cette région nous a montré qu'elles pouvaient provenir aussi bien de l'aorte que du cœur lui-même. La région mitro-aortique est constituée par deux systèmes anatomiques ayant chacun leurs lésions propres et se pénétrant réciproquement. la pathologie peut tenir de l'un ou de l'autre. C'est ainsi que l'on voit l'athérome envahir la grande valve mitrale et inversement la fibrose envahir la région sigmoïdienne.

La très grande fréquence de l'athérome sur la face artérielle de la zone mitro-auriculaire, marquée principalement au niveau des deux pédicules de la mitrale, prouve que cette partie de la région mitro-aortique se comporte comme l'aorte vis-à-vis de l'athérome. Mais, nous n'avons pas vu cette dernière lésion uniquement sur la région mitro-auriculaire; nous l'avons assez souvent observée sur la face artérielle de la grande valve mitrale et même sur les cordages tendineux à leur attache, tandis que nous ne l'avons jamais rencontrée sur l'endocarde de la petite valve ni sur la face auriculaire de la grande valve. Il est vrai que dans une observation, nous avons noté sur un nodule athéromateux sorti de l'anneau auriculo-ventriculaire de la petite valve; mais, vérification faite, il s'agissait d'un os du cœur.

Donc, à l'athérome est réservée la face artérielle seule

de la mitrale. Bien plus nous ne l'avons jamais constatée sur l'*undefended space*, qui est une formation endocardique.

Les lésions que nous avons observées dans la région mitro-aortique nous ont paru, par leur nature, présenter trois variétés distinctes : 1° l'athéromatose ; 2° la fibrose ; 3° un processus probablement d'origine hémorrhagique, paraissant compliquer parfois les deux premières.

L'athérome est tantôt diffus, tantôt circonscrit, et, dans cette dernière variété, il constitue dans quelques cas, une véritable sigmoïdie. Cette même lésion est tantôt ulcéreuse, tantôt végétante.

La fibrose est, elle ou diffuse, ou circonscrite, et alors, se présente tantôt sous forme de nappes plus ou moins étendues, tantôt sous forme de tumeurs pédiculées.

Ces deux lésions nous semblent, dans certains cas, dépasser leurs limites rationnelles et pouvoir se confondre dans la région mitro-aortique ; en ce sens, que l'athérome déborde souvent du côté de la grande valve, tandis que la fibrose peut parfois occuper les sigmoïdes elles-mêmes et la région sus-sigmoïdienne.

La troisième lésion est caractérisée, selon toute apparence, par un processus hémorragique qui semble, d'après nos observations, jouer souvent le rôle de complication, et même, dans certains cas, évoluer pour son propre compte. Il est possible qu'il y ait une relation pathogénique entre elle et les deux lésions d'athéromatose et de fibrose.

Un fait à noter important, c'est que, dans trois cas sur cinquante, nous avons vu l'un des deux piliers s'insérer directement par ses fibres musculaires sur la face artérielle de la grande valve. Dans l'un de ces cas, il s'agissait d'un tuberculeux, la valvule mitrale était saine : et cette insertion directe n'avait pas paru avoir de conséquence. Mais dans les deux autres le cœur était très altéré, on trouvait des lésions énormes et massives de fibrose avec leurs maxima suivant le trajet de cette insertion irrégulière : dans ces deux cas toute la *région mitro-aortique était prise*.

Un autre fait à déduire de notre étude est l'explication

des rétrécissements sous-aortiques de Vulpian, véritable fibrose mitrale ou mitro-auriculaire.

La présence de vaisseaux dans la grande valve a été pour nous d'une observation assez fréquente pour attirer toute notre attention. Ils existent *toujours sous l'endocarde* de la face auriculaire de la mitrale; et quand ils ne sont pas visibles à l'œil nu, par transparence, ils nous ont paru être représentés, par des lacunes révélées par le microscope. Leur existence ne pouvait pas, d'ailleurs, toujours être rattachée à des processus pathologiques antérieurs; et nous nous demandons même si, dans certains cas, ils n'avaient pas été la cause du processus pathologique, au lieu d'en être la conséquence.

Les cœurs des tuberculeux sont remarquables par l'intégrité apparente de leur système mitro-aortique; chez eux, la grande valve est d'une translucidité parfaite; elle n'a jamais présenté de vaisseaux visibles à l'œil nu, et, à l'aspect macroscopique, cette région semble participer chez ces malades au processus atrophique généralisé à tout le système vasculaire. On rencontre rarement chez eux cet épaississement de l'endocarde que nous avons noté sur la face auriculaire de la grande valve, un peu au-dessus de son bord libre, au siège d'élection des valvulites mitrales.

La déduction clinique à tirer de ces faits d'anatomie descriptive et pathologique est la suivante : l'individualité de la région mitro-aortique et la localisation fréquente, et parfois exclusive, des lésions à son niveau, expliqueraient, à notre avis, les difficultés d'interprétation de certains souffles observés en clinique.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les artérites, leur rôle en pathologie, par A. Brault. (G. Masson, 1897.)

Le but que se propose l'auteur, comme il l'indique dans sa préface, est surtout de réagir contre l'idée trop répandue de l'influence des altérations vasculaires sur la production des scléroses qu'on rencontre habituellement au cours du complexus morbide connu sous le nom d'artério-sclérose généralisée. Ce premier volume n'a trait qu'à l'étude des artérites et de leurs conséquences immédiates.

La distribution des lésions artérielles est tout à fait irrégulière, portant tantôt sur la crosse de l'aorte, tantôt sur les artères périphériques. Leur degré est également très variable. On ne peut donc pas établir comme règle que les artérites s'étendentprogressivement de l'origine de l'aorte à la périphérie de l'arbre artériel.

Après avoir étudié l'aspect macroscopique et microscopique des plaques d'artérite aiguë et d'athérome, et montré que leur point de départ est toujours dans la profondeur de la tunique interne des artères, l'auteur recherche comment on peut expliquer la pathogénie de la plaque athéromateuse. La théorie de H. Martin, qui veut que la plaque endartéritique soit précédée d'obstruction des artérioles qui rampent dans l'adventice, ne répond ni à l'observation des faits, ni à la distribution anatomique de ces *vasa vasorum*, qui ne sont pas des vaisseaux terminaux, et qui, d'ailleurs, pénétrant à peine la couche musculo-élastique, ne peuvent tenir l'endartère sous leur dépéndance.

La seule théorie admissible est celle qui admet une néoformation conjonctive primitive de l'endartère suivie d'une dégénérescence graisseuse dans sa profondeur, au point le plus éloigné du contact sanguin, là où les échanges nutritifs se font avec plus de difficulté.

Les maladies qui peuvent déterminer des artérites sont tantôt des infections aiguës, tels que le rhumatisme articulaire aigu, la fièvre typhoïde, la grippe, la variole et quelques pyo-septicémies; tantôt des infections chroniques, la syphilis, l'impaludisme, peut-être aussi la tuberculose et le farcin; tantôt des intoxications, saturnisme ou alcoolisme; tantôt des dyscrasies comme la goutte ou la chlorose.

Les conséquences immédiates des artérites sont l'obstruction du vaisseau par thrombose ou embolie, ou encore sa rupture par ulcération ou anévrysme. L'obstruction a toujours pour conséquence la nécrose partielle de l'organe irrigué.

Dans un prochain volume,l'auteur se propose d'examiner si les arté-

rites qui n'aboutissent ni à l'oblitération ni à la rupture prennent une part quelconque aux inflammations aiguës ou chroniques.

H. BOURGES.

Des rapports qui existent entre l'élimination de l'azote par l'urine chez les chevaux et la production dans leur sang de substance antidiphtérique, par GIOVANNI MARENGHI (*Centralbl. für Bakter.*, 1897, n° 617, t. XXI, p. 256).

L'auteur, en recherchant quelles étaient les modifications chimiques des urines chez les chevaux auxquels on a injecté du poison diphtérique en vue d'obtenir du sérum antidiphtérique, a fait cette remarque, que la teneur de ces urines en azote et en urée pouvait donner des indications très précises sur la puissance curative, qu'avait acquise le sérum chez ces chevaux. Le taux de l'azote et de l'urée s'accroît dans les urines parallèlement à l'augmentation du pouvoir antitoxique du sérum; il cesse de s'élever lorsque le sérum a atteint son maximum de pouvoir curatif.

H. BOURGES.

Quelques remarques à propos de l'influence des rayons de Röntgen sur le virus rabique, par E. FRANTZIUS (*Centralbl. für Bakter.*, 1897, n° 617, t. XXI, p. 261).

Les travaux de Pasteur, de Babès, de Roux, de Celli, de Hellmann ont montré l'action de différents agents physiques ou chimiques sur le virus rabique. Mais jusqu'à présent on n'a pas étudié l'influence sur ce poison de l'électricité, ni des rayons de Röntgen. L'auteur a entrepris des recherches sur ce dernier point et voici les résultats qu'il a obtenus.

Une première série de lapins était inoculée avec une émulsion de moelle rabique soumise pendant un certain temps à l'action des rayons de Röntgen. Une seconde série de lapins recevait en même temps une dose identique de la même émulsion, n'ayant pas subi l'influence de ces rayons. Chez les lapins de la première série la période d'incubation de la rage a été sensiblement plus longue que chez ceux de la deuxième série. Mais tous les animaux en expérience, à quelque série qu'ils appartinssent, ont également succombé. On ne peut donc songer à utiliser l'action des rayons de Röntgen dans le traitement de la rage.

H. BOURGES.

Le Gérant : G. MASSON.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

MENSURATION
DE
LA TOXICITÉ VRAIE DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE
SYMPTOMES
DE L'INTOXICATION AIGUE ET DE L'INTOXICATION CHRONIQUE
PAR L'ALCOOL ÉTHYLIQUE

PAR MM.

A. JOFFROY et R. SERVEAUX

Professeur de la Clinique des Maladies mentales. Chef de Laboratoire à l'Asile Sainte-Anne.

Nous avons exposé dans un mémoire antérieur[1] les résultats de nos observations sur la toxicité de l'alcool méthylique CH^4O premier terme de la série des alcools saturés mono-atomiques. Le présent travail a pour objet la détermination de l'équivalent toxique du second terme de cette série : l'*alcool éthylique* ou *alcool vinique* C^2H^6O souvent appelé encore *esprit-de-vin*. Nous nous proposons également de décrire la symptomatologie de l'intoxication aiguë par cet alcool et d'indiquer quelques résultats expérimentaux d'intoxication

1. Rappelons que l'alcool méthylique, d'après les résultats de ce mémoire, a pour équivalent de toxicité vraie 9 c.c. 10 chez le chien, soit 7 gr. 28 et 10 c.c. 90 chez le lapin, soit 8 gr. 72.
Son équivalent toxique expérimental varie avec la vitesse de l'injection de 13 cm. cubes à 19 cm. cubes chez le chien, c'est-à-dire de 10 gr. 4 à 13 gr. 20, et chez le lapin il est compris entre 16 c.c. 26 et 26 c.c. 75, c'est-à-dire entre 13 grammes et 21 gr. 40.

chronique qui, bien qu'actuellement fort incomplets, permettent déjà quelques comparaisons intéressantes.

L'alcool éthylique, quoique très voisin au point de vue chimique de l'alcool méthylique, dont il est l'homologue supérieur, diffère cependant de ce dernier par son origine. Tandis que l'alcool méthylique est un produit de pyrogénation, l'alcool éthylique est en effet généralement le résultat d'une fermentation : la fermentation alcoolique[1].

La fermentation alcoolique est, comme on le sait, la transformation, sous l'influence d'un organisme vivant, des jus sucrés de provenances diverses en liquides alcooliques. La plus grande partie de l'alcool de ces liquides alcooliques (95 p. 100 environ) est formée par l'alcool éthylique, mais on trouve à côté de cet alcool vinique un certain nombre de substances étrangères qu'on désigne sous le nom d'impuretés.

Ces impuretés sont des alcools : alcools propylique, butylique, amylique, glycérine; des acides : acides acétique, succinique; des aldéhydes, des éthers, des bases organiques dont la nature est encore inconnue, mais qui paraissent se rapprocher des alcaloïdes de la putréfaction.

La nature et la quantité des substances étrangères varient avec la matière première employée : jus sucrés provenant de fruits, de grains, de racines, avec la nature de la levure, avec la température de la fermentation.

On se débarrasse industriellement de ces impuretés par une distillation méthodique, la distillation fractionnée, au cours de laquelle on concentre le liquide alcoolique en le séparant des produits étrangers qui sont, les uns plus volatils que lui (produits de tête), les autres plus fixes, bouillant à une température plus élevée (produits de queue).

Cette distillation produit également des transformations chimiques, et c'est généralement au cours de cette opération que se forme le furfurol. En répétant un certain nombre de fois cette distillation on parvient à séparer du liquide alcoolique primitif, quelle que soit son origine, un alcool rela-

1. La totalité de l'alcool éthylique commercial provient même de cette unique source : la fermentation alcoolique des sucres.

tivement très pur qu'on appelle alcool éthylique bon goût.

Nous nous occuperons dans ce travail : 1° de cet alcool éthylique commercial presque pur; 2° de l'alcool éthylique chimiquement pur, nous réservant d'exposer ultérieurement nos recherches sur les alcools moins purs : alcools moyen goût et mauvais goût de tête et de queue, et sur les alcools naturels non rectifiés.

MESURE DE LA TOXICITÉ DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE

Nous allons chercher à déterminer l'*équivalent toxique vrai* de l'alcool éthylique commercial considéré comme pur, mais tout d'abord il nous faut dire quelques mots de l'*équivalent toxique expérimental.*

Toxicité expérimentale.

Nous avons indiqué dans un mémoire antérieur[1] comme équivalent toxique expérimental de l'alcool éthylique chez le lapin le chiffre de 11 c.c. 70, c'est-à-dire 9 gr. 36. Nous n'avons pas fait de nouvelles mensurations de ce nombre, qui à notre sens n'a pas une grande valeur; nous avons en effet insisté à plusieurs reprises sur sa variation avec la vitesse d'injection.

Chez le lapin et pour l'alcool méthylique par exemple, nous l'avons vu varier de 16 à 26 cm. cubes.

Pour l'alcool éthylique, nous ferons cependant remarquer qu'on n'aurait pas des variations aussi énormes parce que les accidents se produisent très vite et deviennent très facilement mortels. Aussi l'équivalent toxique expérimental chez le lapin, 11 c.c. 70, n'est pas beaucoup plus grand que l'équivalent toxique vrai (nous verrons que ce dernier doit être fixé à 7 c.c. 75).

Nous ajouterons même que si on observe la vitesse d'injection que nous indiquons plus loin (1 cm. cube de liquide par kilog. et par minute et solution à 18 p. 100), cet équiva-

1. Joffroy et Serveaux, *Archiv. de méd. exp. et d'anat. path.*, 1er septembre 1895.

lent toxique expérimental sera encore moins élevé et descendra au voisinage de 8 cm. cubes.

Chez le chien également l'équivalent toxique expérimental serait à peine supérieur à l'équivalent toxique vrai (ce dernier étant égal à 7 c.c. 95), car lorsqu'on injecte ces fortes doses aux chiens, l'état de ceux-ci est si précaire qu'il suffirait de continuer l'injection pendant très peu de temps pour les tuer de suite.

Nous nous bornerons à ces remarques et nous étudierons de suite la toxicité vraie, qui est la seule toxicité, car peu nous importe de savoir quelle est la dose qu'on peut injecter jusqu'à la dernière respiration et le dernier battement du cœur, ce qu'il nous faut savoir ici, c'est quelle est la dose qui tue.

Toxicité vraie.

I. — ÉQUIVALENT TOXIQUE VRAI DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE COMMERCIAL PUR POUR LE CHIEN

Nous avons déterminé l'équivalent toxique vrai de l'alcool éthylique regardé commercialement comme pur en suivant le procédé expérimental que nous avons exposé ici, mais on nous permettra de revenir sur quelques points particuliers d'une très grande importance.

Nous avons injecté à l'aide du flacon de Mariotte des solutions d'alcool éthylique dans la veine saphène interne de chiens vigoureux après avoir additionné ces solutions de chlorure de sodium et d'extrait de sangsues afin d'éviter toute coagulation.

Le titre de ces solutions n'est pas indifférent, ainsi qu'on le sait déjà depuis longtemps. Pour que d'une part on n'ait pas trop de liquide à injecter, et que d'autre part on n'augmente pas la toxicité de l'alcool en faisant des solutions trop fortes, nous avons reconnu que les solutions de choix étaient celles dans lesquelles le titre était compris entre 10 et 20 p. 100, et que les solutions de 18 p. 100 étaient peut-être les

plus commodes parce qu'elles réduisent la quantité de liquide à injecter sans augmenter sensiblement la nocivité de l'alcool.

Nous avons constamment eu grand soin, comme du reste dans toutes nos expériences antérieures, d'injecter le liquide à la température du corps de l'animal, de façon à ne pas produire de refroidissement par addition d'une masse de liquide froid, refroidissement dans lequel l'organisme eût été passif.

Pour réaliser la constance de la température au cours d'une expérience, il suffit de prendre le tube de caoutchouc par lequel se fait l'écoulement du liquide suffisamment long pour qu'on puisse en faire plonger une grande partie dans un vase rempli d'eau à une température convenable maintenue constante pendant toute l'injection. Cette température est déterminée d'après la température extérieure, la longueur du tube plongeant dans l'eau chaude, la longueur du tube séparant le récipient chaud de l'animal en expérience et la rapidité de l'injection. Elle doit être telle que le refroidissement qui se produit dans le liquide placé dans le vase de Mariotte et porté préalablement à la température de l'animal soit compensé par le réchauffement qu'on lui fait subir immédiatement avant la pénétration dans le système circulatoire.

Une autre condition sur laquelle nous voulons également insister et qu'il ne faut jamais perdre de vue dans ces injections intra-veineuses, car elle est capitale, c'est la question de la vitesse.

Nous avons montré que la vitesse de pénétration du *poison* dans le sang était le facteur le plus important produisant les variations de la toxicité expérimentale. L'équivalent toxique vrai est au contraire tout à fait indépendant de cette vitesse de pénétration du poison dans le sang, à une condition cependant : c'est que la *masse de liquide* introduite pendant un temps donné dans l'appareil circulatoire ne soit pas *mécaniquement* toxique, c'est-à-dire qu'à l'action nocive de la substance toxique on n'ajoute pas une action pathologique que MM. Dastre et Loye ont désignée sous le nom bien signi-

ficatif de la toxicité de la vitesse[1]. Pour le chien, ces auteurs nous ont montré qu'on pouvait impunément injecter 1 cm. cube de liquide par minute et par kilog. dans le corps de l'animal sans accident d'ordre mécanique; mais qu'au-dessus de cette vitesse ces désordres apparaissaient. Nous avons donc toujours pris comme vitesse d'injection cette vitesse de 1 cm. cube par minute et par kilog., et nous croyons que pour tous les cas c'est la vitesse de choix qu'on devra adopter.

Les deux points relatifs à la vitesse et à la température étant maintenant bien fixés, il nous suffira d'ajouter que nous avons suivi exactement pour les injections intra-veineuses le manuel opératoire que nous avons exposé ici même à différentes reprises[2].

Voici maintenant résumés dans le tableau suivant les résultats des expériences faites sur les chiens :

TABLEAU I

Alcool éthylique pur du commerce.— Chiens.

	DATE DE L'EXPÉRIENCE	POIDS DU CHIEN	QUANTITÉ d'alcool éthylique injectée par kgr.	ORIGINE de l'alcool	RÉSULTAT
A	4 décembre 1895	5k519	4,64	R	*survie.*
B	6 — —	5k146	4,69	R	*survie.*
C	10 — —	4k768	6,78	R	*survie.*
D	14 janvier 1897	6k824	6,79	B 21	*survie.*
E	31 — —	13k038	6,91	R	*survie.*
F	12 décembre 1895	5k555	7,50	R	*survie.*
G	21 mai 1897	6k275	7,80	B 21	*survie.*
H	3 juin 1897	9k980	7,90	B 21	*survie.*
I	7 janvier 1897	9k420	8	B 23	mort après 20 heures.
J	11 janvier 1897	10k262	8	B 23	mort après 14 minutes.
K	5 décembre 1895	5k215	8,37	R	mort après 12 heures.

1. Ces faits expliquent la contradiction apparente de nos mémoires antérieurs (*Arch. de méd. exp.*, 1896, p. 7) et des travaux de MM. Dastre et Loye. Nous avons prouvé en effet que l'équivalent toxique expérimental croît avec la vitesse de pénétration du poison dans le sang, mais pour que les deux quantités varient constamment dans le même sens il faut toujours rester, quelle que soit la quantité de poison injectée, au-dessous de la vitesse

Tous les chiens qui ont reçu moins de 7 c.c. 90 d'alcool éthylique par kilog. ont survécu. Tous ceux qui ont reçu 8 ou plus de 8 cm. cubes sont morts. L'équivalent toxique de l'alcool éthylique pur du commerce pour le chien peut donc être fixé à un nombre très voisin de 8, soit 7 c.c. 95 environ, ce qui correspond en poids à 6 gr. 36.

II. — ÉQUIVALENT TOXIQUE VRAI DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE COMMERCIAL PUR POUR LE LAPIN

Avant d'exposer les résultats de nos expériences sur les lapins, nous ferons une simple remarque au sujet de la vitesse. M. Dastre indique comme limite supérieure de la vitesse non toxique chez le lapin la vitesse de 3 cm. cubes par kilog. et par minute. Cette vitesse nous paraît un peu forte, et lorsque nous l'avons employée nous avons trouvé à l'autopsie non seulement de la congestion des organes et en particulier de la congestion pulmonaire, mais encore des foyers apoplectiformes dans les poumons.

Cette vitesse est donc un peu trop grande, et, tout en accordant qu'on peut, chez le lapin, faire l'injection relativement plus vite que chez le chien, nous concluerons des autopsies que nous avons faites que le chiffre de 3 cm. cubes par minute et par kilog. est un peu fort et qu'il faut rester au-dessous.

Comme d'ailleurs il n'y a pas d'inconvénient à injecter lentement, à condition toutefois que l'élimination ne prenne pas de trop grandes proportions, nous croyons qu'il est bon de prendre comme vitesse d'injection chez le lapin la même vitesse d'injection que pour le chien ou une vitesse à peine supérieure. C'est ce que nous avons fait, et nous engageons les expérimentateurs qui voudraient repéter nos expériences

toxique. — Autrement dit, quand on arrive près de cette vitesse toxique il faudra augmenter la quantité de poison sans augmenter la quantité de liquide, c'est-à-dire accroître le titre des solutions. — Ces faits admis et en distinguant toujours la quantité de poison et la quantité de liquide, nous sommes entièrement d'accord avec MM. Dastre et Loye.

2. *Archiv. de méd. exp. et d'anat. path.*, septembre 1895, janvier 1896, mars 1896, novembre 1896.

ou en faire d'analogues à adopter la vitesse de 1 cm. cube par kilog. et par minute pour le lapin comme pour le chien.

Ceci posé, les expériences faites sur les lapins ont conduit à un équivalent toxique un peu inférieur, mais relativement voisin de celui du chien.

Au-dessous de 7 c.c. 50 par kilog., tous les lapins ont survécu; au-dessus de 7 c.c. 80, tous les lapins sont morts. L'équivalent toxique peut donc être fixé à 7 c.c. 75, soit, en poids, à 6 gr. 20, c'est ce qui ressort du tableau suivant :

Tableau II.

Alcool éthylique pur du commerce. — Lapins.

	DATE DE L'EXPÉRIENCE	POIDS DU LAPIN	QUANTITÉ d'alcool éthylique injectée par kgr.	ORIGINE de l'alcool	RÉSULTAT
A	25 novembre 1895	2k311	4,15	R	*survie.*
B	26 — —	2k253	6,83	B	*survie.*
C	28 — —	2k275	6,85	B	*survie.*
D	14 juillet 1896	2k236	7	B 22	*survie.*
E	28 novembre 1895	2k028	7,17	B	*survie.*
F	16 juillet 1896	1k872	7,20	B 22	*survie.*
G	29 août 1896]	2k152	7,50	B 22	*survie.*
H	3 juin 1896	2k361	7,50	B 22	*survie.*
I	13 décembre 1895	2k408	7,57	R	mort après 1 h. 1/2.
J	31 mai 1897.	1k882	7,70	B 21	*survie.*
K	5 janvier 1896	1k960	7,80	B 23	mort après 24 heures.
L	4 juin 1897.	1k975	7,80	B 21	mort après 10 minutes.
M	29 novembre 1895	2k181	7,84	R	mort après 1 h. 1/4.
N	29 novembre 1895	1k906	8,14	R	mort après 1 h. 1/2.
O	9 décembre 1895	2k175	8,97	R	mort après 4 heures.

En résumé, nous avons trouvé par la voie des injections *intraveineuses*, pour valeur de l'équivalent toxique vrai, 7 c.c. 95 chez le chien et 7 c.c. 75 chez le lapin, en poids 6 gr. 36 chez le chien et 6 gr. 20 chez le lapin, ce dernier étant un peu moins résistant que le chien.

En comparant nos résultats avec ceux des expériences très bien faites de MM. Dujardin-Beaumetz et Audigé, qui ont opéré uniquement sur le chien par voie *intramusculaire*,

on voit que l'équivalent toxique tel que nous le concevons qu'on pourrait déduire de leurs expériences serait de 6 grammes environ, c'est-à-dire légèrement inférieur au nôtre[1].

Rappelons que nous avons trouvé également que l'alcool méthylique est un peu plus nocif en injections intramusculaires qu'en injections intraveineuses[2].

1. Nous croyons utile de rappeler ici les expériences de MM. Dujardin-Beaumetz et Audigé, qui sont trop souvent mal rapportées, parfois même mal interprétées.

Ces auteurs ont opéré *exclusivement* sur le chien et jamais sur le porc, du moins dans leurs *Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools* (Paris, 1879) et surtout par la voie intramusculaire. Ils ont injecté de l'alcool sous la peau des chiens et donnent pour équivalent toxique le nombre de 7 gr. 75, mais ce nombre représente ce qu'ils appellent l'*équivalent toxique limite* qu'ils définissent : la quantité d'alcool nécessaire pour tuer un animal *en moins de trente-six heures;* pour eux, par conséquent, un animal qui meurt en quarante-huit heures n'a pas reçu la dose toxique, ce qui est contraire à notre interprétation.

Nous devons donc, pour comparer leurs résultats avec les nôtres, prendre non point leur équivalent toxique limite, mais les quantités d'alcool qu'ils indiquent comme ayant tué les animaux le deuxième ou même le troisième jour après l'injection, quand la mort ne peut être expliquée autrement que par l'intoxication éthylique.

Ainsi ces auteurs citent parmi leurs injections intra-musculaires suivies de mort des injections de 5 gr. 36, 6 grammes, 6 gr. 16, 6 gr. 18, 6 gr. 35, 6 gr. 57, 6 gr. 63, ayant respectivement amené la mort : la 1re après trois jours, la 2e après quarante heures, la 3e après trente heures, la 4e après quelques jours (?), la 5e après douze heures, la 6e après dix-huit heures.

On voit donc que tous les animaux qui ont reçu 6 grammes et même moins, puisque l'un d'eux n'a reçu que 5 gr. 36, sont morts, par suite l'équivalent toxique, tel que nous l'avons défini qu'on déduirait de leurs expériences serait au plus égal à 6.

MM. Dujardin-Beaumetz et Audigé notent à la suite des injections des accidents tels que : décollement de la peau, œdèmes, suffusions sanguines, abcès, etc.; ces accidents qu'on ne parvient pas toujours à éviter, même avec des précautions d'antisepsie, sont, ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer, des causes d'erreurs assez considérables, et lorsque l'animal meurt on ne peut pas toujours faire le départ de l'action toxique d'une part et de l'influence des accidents post-opératoires d'autre part. D'ailleurs, selon toute probabilité, ce sont ces complications qui font que la toxicité par voie intramusculaire parait plus grande que la toxicité par voie intra-veineuse.

MM. Dujardin-Beaumetz et Audigé ont opéré également par la voie stomacale, mais pour éviter les vomissements ils étaient obligés de faire la *ligature de l'œsophage.* Ils ont trouvé par cette méthode des équivalents toxiques plus petits, c'est-à-dire une toxicité plus grande que par la voie intra-musculaire. Dans ces expériences, un chien qui a reçu 2 grammes a survécu, les autres ont reçu 5 gr. 51, 5 gr. 65, 6 gr. 25, 6 gr. 56 et sont morts le premier en trente heures, le deuxième en deux heures quarante-cinq minutes, le troisième en vingt heures, le quatrième en douze heures.

Enfin rappelons que ces auteurs n'ont étudié que l'intoxication aiguë.

2. Joffroy et Serveaux, *Archiv. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1er juillet 1896.

Avant l'injection la température est de 38°6 ; les pupilles ont 8 millimètres de diamètre. R = 18.

Aussitôt le début de l'injection l'animal se met a crier et la respiration devient plus fréquente; 7 minutes après le début R = 30.

A la 11e minute R = 25. Les pupilles sont très dilatées et ont au moins 10 millimètres, le réflexe cornéen est très affaibli ; les cris se sont atténués et sont remplacés par des plaintes.

A la 15e minute la respiration, toujours accompagnée de plaintes, se fait suivant un rythme à trois temps comprenant une inspiration longue suivie de deux brèves, R. = 54, soit 18 longues et 36 courtes.

A la 20e minute le rythme se trouble, l'inspiration longue est tremblée et paraît composée d'un grand nombre de petites.

A la 25e minute la respiration est devenue plus lente, sans rythme particulier. Le réflexe cornéen a disparu.

A la 30e minute la respiration est devenue irrégulière et presque impossible à compter.

A la 32e minute R = 26 et il se produit de nouveau des plaintes expiratoires faibles.

A la 35e minute R = 25, très superficielle et surtout diaphragmatique; il se produit des mouvements rythmiques lents de la mâchoire inférieure et des convulsions dans les muscles des paupières.

A la 40e minute les convulsions musculaires de la face ont diminué, les mouvements rythmiques ont cessé, la respiration s'arrête et le cœur continue à battre. P = 36.

3 minutes après il se produit une grande inspiration suivie de quelques petites, puis la respiration s'arrête de nouveau. Le cœur est a peine perceptible à l'auscultation et P = 68.

On pratique alors la respiration artificielle et on fait en même temps des tractions rythmées de la langue. La respiration réapparaît à la 47e minute pour disparaître de nouveau à la 50e minute et enfin revenir définitivement à la 52e minute.

C'est à la 50e minute que l'injection est terminée. On détache le chien et on le pèse. Son poids est de 13 kg. 550 (il a bavé environ 18 grammes de mucus pendant l'expérience). R = 15, T R 35°2.

20 minutes après la fin de l'injection R = 8, P = 160, le chien commence à se plaindre légèrement en respirant, il a du tremblement fibrillaire des lèvres, des muscles des paupières ; la langue est pendante et le chien bave ; un peu de mucus s'écoule par le nez.

30 minutes après la fin de l'injection, R = 13, T R = 34°8.

45 minutes après, T R = 34°5.

Une heure après la fin de l'injection, T R = 34°4, R = 16, P = 140. Le chien n'a pas encore uriné.

3 heures après la fin de l'injection, T R = 34°2.

5 heures après, T R = 35°1.

10 heures après, T R = 35°6, le chien est encore dans un coma complet.

Le lendemain matin, T R = 37°6, le chien est sorti du coma et il parvient même à faire quelques pas, mais le train postérieur est très affaibli et peut à peine le soutenir.

Dans l'après-midi, T R = 38°5, le chien accepte un peu de lait. Le soir, T R 38°6.

Le surlendemain, T R = 39°3; le chien va et vient, sort dans la cour et mange; il est guéri de l'intoxication. Depuis, la guérison s'est maintenue et on s'est servi de cet animal pour des expériences sur l'intoxication chronique.

Lapin E (Tableau II), 28 novembre 1895.

A un lapin pesant 2 kg. 028 on injecte dans la veine marginale de l'oreille à l'aide du flacon de Mariotte 13^cc^,55 d'alcool commercial pur soit 7^cc^,17 par kilogramme. Cet alcool est en solution à 15 p. 100 et la solution est additionnée de chlorure de sodium (8 p. 1000 et d'extrait de sangsues (3 têtes).

Avant l'expérience, T R = 39°5.

L'injection est faite lentement et régulièrement, elle dure 32 minutes.

A la 9° minute le lapin a déjà des tremblements fibrillaires des muscles de la face et des épaules.

A la 11° minute il a des convulsions dans le train postérieur et dans les muscles de la tête (paupière supérieure, mâchoire inférieure, langue qui est projetée en avant).

Ces convulsions sont très intermittentes, mais réapparaissent pendant toute la durée de l'injection.

A la 18° minute perte du réflexe cornéen.

Aussitôt après la fin de l'injection le lapin est détaché; il a des mouvements convulsifs violents : de la tête qui est soulevée de terre, de la mâchoire inférieure, de la langue qui est projetée en avant, des membres, et le lapin, quoique couché sur le flanc, paraît courir.

Quant on le retourne les convulsions s'accentuent, l'œil se convulse en haut et en arrière et un nystagmus très rapide apparaît. T R = 37°.

30 minutes après la fin de l'injection le lapin relève la tête. Quand on le pince il sent, et on détermine des mouvements de défense combinés à des mouvements convulsifs. On le place alors dans une boîte remplie de paille près du poêle, et il essaye déjà de sortir de la boîte, sans résultat d'ailleurs. T R = 37°.

40 minutes après la fin de l'injection le réflexe cornéen est revenu, la sensibilité est bien nette.

55 minutes après la fin de l'injection le lapin essaye de se relever, mais il ne peut pas arriver à se redresser sur les pattes.

5 heures après la fin de l'injection la température est revenue à la normale. T R = 39°5 et le lapin réussit à se traîner péniblement.

9 heures après la fin de l'injection il paraît tout à fait guéri et la température est toujours normale. T R = 39°5.

Le lendemain matin la guérison s'est maintenue, il a perdu 47 grammes sur son poids initial, il mange de bon appétit.

La guérison s'est ensuite confirmée et le lapin a servi un mois après pour une expérience sur le furfurol.

Lapin L (Tableau III), 26 juin 1896.

A un lapin pesant 2 kilogrammes on injecte dans les muscles des cuisses 17 cc. d'alcool commercial pur, soit 8cc,50 par kilogramme. Cet alcool est en solution à 20 p. 100 et la solution est additionnée de chlorure de sodium 8 p. 1 000 et d'extrait de sangsues (3 têtes).

Avant l'injection TR = 39°7.

L'injection dure 10 minutes, puis le lapin est posé à terre. Il se laisse tomber sur le flanc, mais il a son réflexe cornéen et a conservé sa sensibilité. Quand on le pince il se déplace. R = 86.

Le lapin reste couché sur le ventre complètement immobile, et il n'a pas de mouvements convulsifs lorsqu'on le laisse tranquille. Si on lui pince fortement la queue il essaye de se sauver sans y parvenir, et les mouvements déterminent des convulsions de la mâchoire, ainsi que du nystagmus.

30 minutes après l'injection R = 80, TR = 37°4. Le réflexe cornéen n'est pas aboli; l'animal est toujours immobile et quand on lui tourne la tête le nystagmus apparaît. Son poids est de 2kil,077.

Une heure après l'injection le coma est absolument complet, R = 92. De temps en temps il se produit quelques petits mouvements convulsifs.

Le lapin reste dans cet état pendant 8 heures et on note : après 1 h. 30 TR = 34, à la 3e heure TR = 33, à la 5e heure TR = 32.

A la 8e heure TR = 31, P = 2kil,065, le lapin sort du coma et relève la tête.

Le lendemain matin l'animal est dans le même état, il n'a pas de convulsions, il remue un peu la tête et les membres, mais il ne réussit qu'à se traîner péniblement sur le ventre. TR = 30°, P = 2kil,054.

Son état reste le même pendant toute la journée, et le soir on a : P = 2kil045, TR = 27°, R = 49.

Le surlendemain matin l'état est toujours stationnaire, mais la température continue à baisser, TR = 25°, R = 20, P = 2kil,034.

A dix heures l'animal meurt, ayant survécu exactement 48 heures. Son poids est alors de 2kil,029.

Il n'a donc pas éliminé complètement le liquide injecté et pèse encore 29 grammes de plus qu'avant l'injection.

Son *autopsie* est faite immédiatement. On trouve les poumons congestionnés et présentant quelques petits foyers hémorrhagiques. La congestion du foie et des reins est notable. La muqueuse de l'estomac et celle de l'intestin grêle sont au contraire à peine congestionnées.

Chien G (Tableau IV), 20 mai 1897.

A un chien vigoureux pesant 9kil,950 on injecte dans la veine saphène à l'aide du flacon de Mariotte 85cc,60 d'alcool éthylique chimiquement pur, soit 8cc60 par kilogramme. L'alcool est en solution à 18 p. 100 et la solution est additionnée de chlorure de sodium (8 p. 1000) et d'extrait de sangsues (1 tête 1/2 par kilogramme). Avant l'injection on note TR = 39°2, R = 24, P = 116, pupille = 7 millimètres.

L'injection est faite régulièrement et lentement en 48 minutes. Après quelques minutes le chien se met à crier et continue pendant 25 minutes à pousser un cri à chaque expiration. A la 26e minute il cesse totalement de se plaindre et a alors quelques mouvements convulsifs petits et fugaces.

Pendant toute l'injection le chien bave abondamment.

Aussitôt la fin de l'injection l'animal est dans le coma le plus absolu et on a TR = 35°5, R = 30, pupille = 2 millimètres, P = 300 poids = 10kil,390.

Le chien reste ainsi dans un coma complet, sans mouvements pendant 3 heures et on note :

A la 2e heure TR = 35°3, R = 28.

A la 4e heure TR = 35°6, R = 32, P = 10kil,310.

A la 6e heure TR = 35°7, R = 44, R = 10kil,282.

A la 8e heure TR = 36°6, R = 52, P = 10kil, 270. — Le réflexe cornéen est alors revenu, et à deux reprises, quand on dérange le chien pour le peser, puis quand on enfonce le thermomètre dans le rectum, le chien pousse une plainte, mais il ne fait encore aucun mouvement.

Le lendemain matin l'animal est encore couché sur le flanc, mais il lève la tête spontanément et la soulève également quand on le pince fortement, TR = 37°8, R = 27, P = 9kil,575.

L'animal a donc déjà perdu 375 en plus du poids du liquide injecté. Lorsqu'on sort le thermomètre du rectum, il est rempli de sang.

Dans la matinée le chien se lève sur les pattes antérieures et fait des efforts pour vomir, mais sans résultat.

A une heure le chien sort seul de la caisse où on l'a placé, urine, puis va se recoucher dans la caisse au fond de laquelle on a mis de la paille. On lui donne alors du lait qu'il boit immédiatement.

Le soir il paraît assez bien portant et sort dans la cour. P = 9kil,255. Le lendemain il paraît tout à fait remis, on note TR = 39°5, P = 8kil,750. La température est donc redevenue normale, mais le chien maigrit.

Il continue encore à maigrir pendant trois jours avec une bonne santé apparente, puis regagne rapidement cet amaigrissement et depuis s'est toujours bien porté.

Lapin E (Tableau V), 2 janvier 1897.

A un lapin pesant 1 kg. 965 on injecte dans la veine marginale de l'oreille à l'aide du flacon de Mariotte 15 cc. 72 d'alcool éthylique chimiquement pur, soit 8 cm. c. par kilog.

L'alcool est en solution à 18 p. 100 et la solution est additionnée de chlorure de sodium (8 p. 100) et d'extrait de sangsues (3 têtes).

Avant l'injection on note TR = 38°1, R = 76, pupille 4 millimètres.

L'injection est faite lentement et régulièrement en quarante-quatre minutes et la perte du réflexe cornéen est arrivée à la 27e minute; dix-sept minutes après le début apparaissent des mouvements convulsifs violents dans les mâchoires et après plusieurs alternatives de disparition et de réapparition, ces mouvements réapparaissent à la 27e minute pour continuer non seulement jusqu'à la fin de l'injection, mais encore pendant plus d'une heure après. On note également des mouvements convulsifs dans les membres.

A la 27e minute, R = 98 et à la 42e minute, R = 46.

Aussitôt après l'injection on a : pupille 6 millimètres, TR = 36°2, R = 88. Poids = 2 kg. 056. Le coma est absolument complet; deux heures après l'injection on a TR = 35°.

Cinq heures après l'injection, TR = 34°, R = 68, P = 2 kg. 045.

Huit heures après l'injection, TR = 34°, R = 72, P = 2 kg. 040.

Le coma n'a pas cessé d'être complet.

Le lendemain matin, en arrivant au laboratoire, on trouve le lapin mort, et son poids est de 1 kg. 950; l'animal a donc perdu un poids supérieur de 5 grammes à celui du liquide injecté.

L'*autopsie*, faite immédiatement, nous montre qu'il y a une congestion très notable des poumons, du foie et des reins. La muqueuse intestinale et la muqueuse stomacale sont également congestionnées, et il y a quelques ecchymoses au niveau de la grosse tubérosité. Le cœur est rempli de sang encore liquide, et il n'y a pas de caillots.

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR L'ALCOOL ÉTHYLIQUE

Si nous cherchons maintenant à résumer les symptômes de l'intoxication aiguë par l'alcool éthylique nous verrons qu'il y a un certain nombre de phénomènes qui sont constants : abaissement de la température, diminution du nombre des respirations, etc., tandis que d'autres, comme les mouvements convulsifs, peuvent se constater dans le plus grand nombre de cas, mais ne se produisent pas dans certains

autres. Examinons donc successivement l'action de l'alcool éthylique sur la température, puis sur les différents appareils.

Troubles thermiques. — Les troubles thermiques sont absolument constants et ils sont en général très notables, aussi méritent-ils d'être mis en première ligne. Ils consistent en un abaissement souvent énorme de la température. Cet abaissement ne dépend pas exclusivement de la quantité d'alcool injectée, et pourvu que cette quantité soit voisine de la dose mortelle il varie surtout avec la température extérieure.

Pendant l'injection, qui dure en moyenne 40 minutes on voit la température descendre de 2° environ, puis elle continue à descendre, et si la dose est mortelle, mais que la mort ne survienne pas trop vite, elle peut descendre dans des proportions considérables atteignant 22°, 21° et même 20°, ce qui correspond à une chute de température de 19°.

Ces refroidissements énormes ne peuvent s'observer qu'en hiver; aussi à cette époque de l'année (on peut s'en convaincre d'après le tableau II) les expériences donnent-elles un équivalent toxique de l'alcool éthylique un peu moins élevé qu'en été et il faut avoir grand soin de maintenir les animaux intoxiqués dans une pièce où la température reste constamment assez élevée, car faute de cette précaution tous succomberaient par le fait seul de la déperdition excessive du calorique.

La mort est survenue chaque fois que la température est descendue au-dessous de 24°.

Troubles respiratoires. — Les troubles de la respiration sont aussi constants que les troubles thermiques. Ils débutent le plus souvent par une accélération de rythme respiratoire, suivie bientôt par une diminution notable du nombre des respirations. Il peut y avoir quelquefois au cours d'une expérience après cette diminution une nouvelle accélération, mais alors elle est très fugace, et on arrive bientôt à un ralentissement définitif très grand de la respiration qui devient bruyante et gênée à cause des sécrétions bronchiques. Le ralentissement s'accentue de plus en plus et on arrive à avoir 3 à 4, quelquefois 1 ou 2 respirations seulement par

minute. Souvent même, et nous le relatons dans plusieurs expériences citées ci-dessus, la respiration s'arrête complètement. L'arrêt de la respiration peut durer dix à quinze minutes, nous l'avons vu atteindre même parfois vingt minutes. Si alors on pratique la respiration artificielle et en même temps si on fait des tractions rythmées de la langue, on peut ramener le plus souvent l'animal à la vie, mais cependant l'arrêt de la respiration peut quelquefois être définitif.

Cet arrêt de la respiration peut survenir d'une façon précoce, et s'il est définitif on obtient ainsi ce que nous avons déjà signalé : une toxicité expérimentale qui est plus petite que la toxicité vraie; c'est une des raisons [1] pour lesquelles nous n'attachons pas grande importance à la toxicité expérimentale. Mais, comme nous venons de le dire, on réussit généralement à faire réapparaître les mouvements respiratoires; l'animal se met alors à respirer d'abord lentement, puis la respiration s'accélère un peu et elle continue à s'accélérer progressivement s'il doit survivre, elle diminue au contraire de nouveau si la terminaison est fatale.

Troubles cardiaques. — Les troubles cardiaques suivent une marche à peu près semblable à celle de la respiration, mais ils sont moins accentués et plus irréguliers.

Après une légère augmentation du nombre des pulsations au début on constate bientôt une diminution de ces pulsations, et lorsque la quantité d'alcool injectée est grande il y a en même temps une diminution manifeste de l'énergie des contractions cardiaques.

Lorsque se produit l'arrêt de la respiration, le cœur continue à battre pendant un certain temps; c'est à ce moment qu'on peut ramener par les manœuvres connues le retour des mouvements respiratoires. Tandis qu'on fait les tractions rythmées de la langue, si on voit l'énergie cardiaque et le nombre des contractions augmenter, il y a bien des chances pour que l'animal revienne à la vie; dans le cas contraire, lorsqu'il est pour mourir de suite, on constate que l'énergie cardiaque s'affaiblit et que les battements du cœur, de plus

1. Cet arrêt de la respiration survient très rapidement si on fait l'injection un peu vite.

en plus sourds, deviennent irréguliers et intermittents, puis s'arrêtent.

Troubles moteurs et sensitifs. — Les troubles moteurs consistent en phénomènes paralytiques et phénomènes convulsifs. Les phénomènes de paralysie ne manquent jamais et on peut avoir soit de la paralysie flasque, soit de la paralysie avec raideur plus ou moins marquée. Cette paralysie est surtout marquée aux membres postérieurs.

Quant aux phénomènes convulsifs ils ne sont pas constants, mais seulement très fréquents. Ils consistent d'abord en un tremblement qui peut se généraliser plus ou moins, surtout chez le lapin. On note aussi assez fréquemment des convulsions rythmées ou des mouvements choréiformes.

Les convulsions rythmées se montrent surtout dans les extrémités postérieures, les membres antérieurs, la tête, le cou, la mâchoire, la langue qui est projetée en avant, elles apparaissent pendant l'injection et se continuent pendant un certain temps lorsque l'injection est terminée. Les mouvements choréiformes ne surviennent que plus tard pendant le coma alcoolique ou au moment où l'animal sort de ce coma.

Nous n'avons jamais vu d'attaque épileptiforme nettement caractérisée à la suite d'une injection intra-veineuse ou intra-musculaire d'alcool éthylique, mais nous avons parfois observé des convulsions généralisées durant pendant un temps prolongé et ne se produisant pas sous forme de crises. Les troubles sensitifs consistent dans la perte des réflexes et de la sensibilité, et ce qui différencie l'alcool éthylique de l'alcool méthylique c'est la disparition plus rapide des réflexes, par exemple du réflexe cornéen, sous l'influence de l'alcool éthylique.

Troubles oculaires. — Comme dans l'intoxication par l'alcool méthylique les mouvements convulsifs des yeux ne manquent jamais et consistent dans un nystagmus très accusé. Presque toujours ce nystagmus apparaît spontanément, mais dans tous les cas on peut le faire apparaître et pour cela il suffit de déplacer l'animal ou simplement la tête de l'animal. On voit aussitôt qu'il y a convulsion du globe

oculaire en haut et en arrière, puis le nystagmus se produit d'abord rapide, il s'affaiblit ensuite et s'arrête. Pour le faire réapparaître il suffit de déplacer de nouveau l'animal ou de le changer de côté. Il se produit souvent aussi des troubles pupillaires et on rencontre tantôt du myosis, plus souvent de la mydriase.

Troubles de l'appareil digestif. — L'appareil digestif présente des suffusions sanguines qui se traduisent quelquefois par des selles sanglantes. Plus fréquemment on constate ces suffusions en prenant la température rectale, car lorsqu'on retire le thermomètre celui-ci est couvert de sang.

Sécrétions. Excrétions. — La sécrétion salivaire est très augmentée pendant la première période de l'intoxication et l'animal bave très abondamment; après cette première phase la sécrétion est au contraire tarie et la langue devient extrêmement sèche.

La sécrétion bronchique est aussi très augmentée pendant l'intoxication éthylique, ce qui détermine une grande gêne respiratoire.

L'excrétion se produit en général assez rapidement, l'animal perdant souvent un poids égal ou supérieur au poids du liquide injecté dans un temps qui varie entre huit et vingt heures. L'excrétion peut quelquefois se faire plus vite, quelquefois moins vite, mais rarement, et dans ce dernier cas, la toxicité de l'alcool est sensiblement augmentée.

En résumé nous voyons donc qu'en injectant une dose mortelle ou presque mortelle à un animal, il se produit d'abord une période d'excitation avec accroissement du nombre des respirations et des contractions cardiaques, salivation abondante, puis l'excitation fait place à une dépression qui s'accentuant de plus en plus arrive au coma le plus complet. En même temps, et dès le début de l'expérience la température s'abaisse.

Si la dose n'est pas mortelle et si par conséquent l'animal guérit le coma absolu peut durer de six heures, quelquefois moins, à vingt ou vingt-deux heures environ, les mouvements respiratoires et les contractions cardiaques s'accélèrent, puis la sensibilité réapparaît et les mouvements, d'abord dans la

tête, ensuite dans les membres antérieurs et enfin dans les membres postérieurs. L'animal peut alors se relever, accepte en général à manger quelques heures après et se rétablit très vite. En deux ou trois jours la santé paraît revenir à l'état normal. Au début les matières fécales ont une odeur repoussante tout à fait caractéristique.

Si au contraire la dose est mortelle l'animal ne sort en général pas du coma (surtout dans le cas des injections intraveineuses), les mouvements respiratoires et les contractions cardiaques ne s'accélèrent guère, la température s'abaisse beaucoup et l'animal meurt. Dans le cas des injections intramusculaires, lorsque la dose n'est pas très grande et à la limite des doses mortelles et non mortelles, l'animal peut sortir du coma, rester malade pendant un jour, quelquefois deux, et mourir.

Dans tous les cas, lorsqu'on fait l'*autopsie*, on constate une congestion généralisée parfois énorme et cette congestion peut s'accompagner même de suffusions sanguines, qui se produisent généralement dans le tube digestif, quelquefois dans le poumon.

Dans le tube digestif ces suffusions peuvent être généralisées et porter sur toute la longueur de la muqueuse gastrointestinale. Lorsqu'elles sont localisées on les voit prédominer au niveau de la grande courbure de l'estomac, dans le duodénum et la première partie de l'iléon.

INTOXICATION CHRONIQUE

Nous avons intoxiqué chroniquement plusieurs animaux par l'alcool éthylique, nos recherches sont encore loin d'être terminées, mais cependant nous croyons devoir signaler les quelques résultats que nous avons déjà obtenus.

Il ne faut pas croire qu'il est aisé de rendre des chiens alcooliques ; il semble qu'il doive suffire de mélanger l'alcool à leurs aliments, cela est vrai ; mais, malheureusement, trop souvent ils se refusent à prendre ces aliments ou les prennent pendant un certain temps, puis il n'est plus possible de leur faire ingérer la moindre quantité d'alcool. Ce dernier cas est

assez fréquent, et, sur cinq chiens auxquels nous avons essayé de faire absorber directement et sans l'aide de la sonde l'alcool éthylique par l'estomac, nous l'avons observé deux fois.

Le premier animal était une chienne jeune, bien portante, gaie, du poids de 6 kg. 300, à laquelle nous avons essayé de donner quotidiennement, à partir du 24 avril 1896, environ le quart de la dose qui aurait été toxique par injection intraveineuse. Nous ne sommes pas arrivés à ce résultat et la chienne, extrêmement capricieuse, ne prenait jamais ou à peu près jamais cette dose. Plus ou moins difficilement nous avons réussi à lui faire prendre d'une façon assez irrégulière du 24 avril au 14 mai, 210 cm. cubes d'alcool, soit en 20 jours un peu plus de 4 fois la dose qui, injectée dans le sang en une seule fois, l'aurait tuée, c'est-à-dire en moyenne chaque jour un peu plus de un cinquième de la dose mortelle.

L'animal n'a rien présenté de particulier, sauf un peu d'excitation gaie après l'absorption de l'alcool, mais jamais nous n'avons noté de démarche ébrieuse. A partir du 15 mai, l'animal, qui avait augmenté de 60 grammes pendant ces 20 jours, a absolument refusé de prendre la moindre trace d'alcool et nous avons dû abandonner l'expérience.

Le second animal est un chien jeune, vigoureux, du poids de 7 kg. 450, d'un caractère difficile, méchant, agressif, auquel nous avons fait prendre à partir du 27 avril 1896 de l'acool éthylique mélangé à ses aliments.

Ce chien a pris en 31 jours, et assez régulièrement 436 cm. cubes d'alcool étylique, soit un peu plus de 7 fois la dose qui en une fois aurait amené la mort par injection intraveineuse, ce qui correspond en moyenne à une dose journalière presque égale mais un peu inférieure au quart de la dose qui l'eût tué. Nous avons dû encore cette fois cesser l'expérience, car le chien qui n'a jamais présenté de démarche ébrieuse, était devenu si agressif et si méchant, surtout après l'injection de l'alcool, qu'il était non seulement dangereux pour les autres chiens, mais encore pour le personnel du laboratoire. En même temps la voix avait changé de timbre, et il avait la voix cassée caractéristique des vieux alcooliques.

Le chien, qui pesait au début 7 kg. 560, pesait, le 19 mai, 7 kg. 535, mais il avait passé par un maximum de 7 kg. 807, le 15 mai. Il maigrissait donc depuis quatorze jours au moment de la cessation de l'expérience.

Dans les deux cas précédents nous avons donc eu de l'excitation psychique et dans le second cas seulement des phénomènes physiques produits par l'intoxication alcoolique.

Voyons maintenant des expériences dans lesquelles la terminaison a été mortelle.

Un chien jeune, vigoureux, gai, très obéissant, mais un peu craintif a été soumis à deux reprises à l'intoxication alcoolique. Il pesait au début 10 kg. 150, et le 4 mai 1896 on commence à l'intoxiquer. On lui donne des doses journalières d'alcool éthylique très variables jusqu'au 14 juin. Il est en effet très doux mais très capricieux et accepte plus ou moins, quelquefois pas, les aliments qui contiennent l'alcool. Pendant cette période, il a pris 694 cm. cubes d'alcool éthylique. Son caractère n'a pas changé notablement, mais il a maigri de 1 kilog. environ.

On le laisse reposer jusqu'au 9 juillet, car il refuse absolument de prendre de l'alcool, puis à partir du 9 juillet on recommence de l'intoxiquer et on continue jusqu'au 26 décembre avec, de temps en temps, des périodes de refus de plusieurs jours. Du 9 juillet au 26 décembre, il prend 764 cm. cubes d'alcool éthylique.

Le chien a donc pris en tout 1 458 cm. cubes d'alcool éthylique, soit une dose qui correspond à environ 20 fois la dose qui, injectée dans les veines, l'aurait tué sur le coup. Et cela en un temps total de 8 mois, se subdivisant en deux périodes d'intoxication séparées par un mois de repos.

La première période d'intoxication avait été marquée par un amaigrissement d'environ 1 kilog.; cet amaigrissement s'est maintenu et même exagéré d'à peu près 300 grammes avec quelques fluctuations peu importantes pendant la seconde.

Pendant cette deuxième période on note qu'au point de vue psychique le chien, qui était très doux et caressant devient plus sauvage, il est énormément plus craintif qu'au

début, sa gaieté a disparu. A partir du 26 décembre, il refuse toute trace d'alcool et meurt brusquement le 26 janvier à un moment où la température est très rigoureuse. Il pèse alors 9 kilog. et au point de vue anatomo-pathologique on trouve surtout des lésions de gastro-entérite chronique ; le foie ne présente pas de lésions notables.

L'autre cas d'intoxication chronique mortel se rapporte à une chienne jeune, très vigoureuse et très gaie, du poids de 8 kg. 235.

Cette chienne a pris, à partir du 15 mai au 30 juin 1896, 592 centimètres cubes d'alcool éthylique, soit seulement une dose égale à 9 fois environ la dose susceptible de la tuer par injection intra-veineuse. Mais elle a pris cet alcool d'une façon assez régulière et continue, cela pendant un temps restreint (46 jours).

On n'a noté pendant toute cette période qu'un peu de tendance à la méchanceté, le poids n'a pas varié de façon notable, on n'a remarqué aucun phénomène physique bien apparent.

A partir du 1er juillet, la chienne refuse absolument la moindre quantité d'alcool et elle devient en chaleur le 3 juillet. Le 7 juillet, à 7 h. 1/2, elle est prise brusquement d'épilepsie procursive, puis fait une attaque épileptiforme bien nette qui se termine par une mort subite.

L'autopsie décèle des lésions gastro-intestinales nettes, mais surtout des lésions rénales, le foie n'est pas lésé.

De ce cas particulier nous ne voulons tirer aucune conclusion, car ici la situation est complexe et il faut évidemment faire intervenir l'état physiologique passager de la chienne au moment de la mort; mais dans quelle mesure? c'est ce que nous ne pouvons pas dire.

Il ne faudrait pas croire d'après ces deux exemples que les chiens meurent fatalement avec une dose aussi faible, car nous avons en ce moment en expérience un chien jeune, très vigoureux, du poids de 10 kilog., qui a déjà reçu 2 028 cm. cubes d'alcool éthylique en 91 jours. Cet animal auquel on a donné l'alcool éthylique à doses de plus en plus fortes et *sans interruption* a pris à l'heure actuelle, et en trois mois,

plus de 26 fois la dose qui, injectée dans les veines en une seule fois, l'eût tué.

Et nous n'avons jusqu'ici noté simplement qu'un peu de diminution des forces dans les membres postérieurs chaque jour au moment où il est sous l'influence de l'alcool. Encore cela est-il assez difficile à constater, car l'animal a l'habitude d'aller se coucher lorsqu'il a ingéré sa dose quotidienne d'alcool. Au point de vue psychique, l'animal est resté très soumis, très obéissant, et on peut, peut-être, noter seulement un peu d'exagération dans l'entêtement naturel qu'il a toujours montré.

En résumé, l'alcool éthylique est un poison qui détermine dans l'intoxication aiguë des troubles thermiques, respiratoires, circulatoires, moteurs et sensitifs. Son équivalent de toxicité vraie est, chez le chien, de 7 c.c. 95 par kilog. (soit 6gr 36) et chez le lapin de 7 c.c. 75 par kilog. (soit 6gr 20).

Ces nombres correspondent à l'alcool éthylique commercial regardé comme pur.

Pour ce qui est de l'alcool éthylique chimiquement pur, nous avons montré que son équivalent toxique vrai était de 8 c.c. 65 chez le chien (soit 6gr 92) et de 8 c.c. 15 chez le lapin (soit 6gr 52).

Enfin, pour l'intoxication chronique, nous pouvons déjà conclure des expériences rapportées plus haut que l'alcool éthylique est un poison énergique produisant rapidement des lésions de l'estomac, de l'intestin et des reins, qui peuvent entraîner la mort parfois à brève échéance.

II

INJECTIONS HÉPATIQUES EXPÉRIMENTALES

PAR LE

PROTEUS VULGARIS

PAR

M. le Dr A. GOUGET

Chef des travaux anatomiques à la Clinique médicale de la Pitié.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE)

PLANCHES VII ET VIII

Si le rôle de l'auto-infection dans la genèse des maladies microbiennes prend tous les jours plus d'importance, nulle part il n'apparaît avec plus de simplicité et de netteté que dans la pathogénie des infections biliaires. Communiquant normalement avec l'intestin rempli de microbes éventuellement pathogènes, les voies biliaires doivent être d'autant plus exposées aux dangers d'une migration ascendante de ces microbes, que la bile, comme on le sait aujourd'hui, ne possède qu'un pouvoir antiseptique des plus faibles. De fait, les recherches bactériologiques ont confirmé cette présomption en montrant avec quelle facilité les microbes normaux de l'intestin envahissent les voies biliaires, non seulement après la mort ou pendant l'agonie, mais même chez l'homme jusque-là bien portant. Le bacterium coli, représentant le plus commun de la flore intestinale, est en même temps l'agent le plus fréquent des infections biliaires. Après lui vient le staphylocoque doré, autre habitant normal de l'intestin. D'ailleurs ces deux microbes se trouvent habituellement, non seulement dans l'intestin, mais encore dans la portion voisine du cholédoque (Duclaux, Netter).

Ces constatations devaient appeler l'attention sur le rôle possible du *proteus vulgaris* dans la pathogénie de certaines infections biliaires. Ce bacille, isolé, en même temps que deux espèces analogues (*P. mirabilis*, *P. Zenkeri*) par Hauser[1], en 1885, dans les matières animales en putréfaction, fut ensuite retrouvé dans l'intestin normal. Escherich[1] le rencontra même quelquefois dans le méconium du nouveau-né. Peut-être le bacille liquéfiant isolé par Gessner[2] dans le duodénum lui est-il identique. Il peut, du reste, être apporté dans l'intestin par des viandes altérées ou une eau contaminée par les matières animales en putréfaction (Zimmermann[3], Macé[4]). Il pullule dans les selles du cadavre, et, au bout de deux à trois jours, tend à y remplacer le bacterium coli. Mais son rôle ne se borne pas toujours à celui d'un saprophyte inoffensif : il peut devenir pathogène, ainsi qu'en font foi des observations déjà assez nombreuses. Dans quelques cas de dysenterie, Macé et Mouginet[5] l'ont décelé dans les selles et le produit du raclage de la muqueuse intestinale ; dans 11 cas de la même affection, Maggiora[6] l'a rencontré associé au Bactérium coli ; il a été trouvé par Baginsky[7] dans la diarrhée des nourrissons, par Booker[8] dans 18 cas de choléra infantile, par Levy[9] dans une petite épidémie de botulisme qui atteignit dix-huit personnes, dont l'une succomba ; par Nicolaysen dans un cas d'ileus. Récemment, enfin, dans le sang et les tissus de deux malades atteints d'entérite hémorrhagique, Bordoni-Uffreduzzi[10] a isolé un bacille qu'il a décrit sous le nom de *proteus hominis capsulatus*, et qui, d'après Foa et Bonome, ne serait pas distinct des Proteus de Hauser.

En résumé, le proteus joue un rôle dans la putréfaction des matières animales, il peut se rencontrer dans l'eau, il

1. *Ueber Faülnissbakterien*. Leipzig, 1885.
1. *Fortschritte der Medicin.*, 1885.
2. *Arch. f. Hyg.* IX. 1889.
3. *Die Bakterien unserer Trink-und Nutzwasser. Chemnitz.*, 1890-1894.
4. *Traité de Bactériologie*, 1891.
5. *Th. Nancy*, 1891.
6. *Zeitschrift f. phys. Chemie*, 1889.
7. *Centralbl. f. Bakter.* X, p. 284.
8. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* XIV. Heft. 5 und 6.
9. Cité par Nothnagel. *Die Krankheiten des Darms.* Vienne, 1895.
10. *Zeitschr. f. Hyg.* III, 1888.

existe normalement dans l'intestin, enfin il est capable de devenir pathogène. Ces considérations, rapprochées de la fréquence avec laquelle l'ingestion de viande avariée ou d'eau contaminée s'observe à l'origine des ictères infectieux, devaient tout naturellement amener les auteurs à se demander si le proteus ne joue pas un rôle dans la production de certaines infections hépatiques d'origine intestinale. M. Dupré [1], dans sa thèse, signale seulement la possibilité d'infections biliaires par des bacilles saprogènes liquéfiants venus de l'intestin. Mais Jäger [2], dans 8 cas de maladie de Weil, paraissant dus à l'ingestion d'aliments avariés ou d'eau contaminée, trouva, soit dans les organes (foie, rate, reins), soit dans l'urine, un bacille analogue au proteus vulgaris, mais fluorescent et ne liquéfiant pas la gélatine, d'où le nom de *proteus fluorescens* qu'il lui donna. Injecté dans le péritoine de la souris, ce bacille la tuait en douze à quarante-huit heures, avec des lésions de dégénérescence graisseuse plus ou moins avancée du foie et des reins. Jäger ne vit pas dans ce microbe une variété spécifique de proteus, mais un saprophyte capable, comme toutes les variétés de proteus, d'exalter sa virulence et de devenir pathogène dans certaines conditions. Pour lui, l'ictère infectieux n'est pas dû à un proteus particulier : tous les membres du groupe proteus sont capables de le produire.

Trois ans après, Banti [3], dans un cas d'ictère infectieux pléiochromique léger, trouvait, par ponction de la rate, un bacille analogue au proteus vulgaris, mais encapsulé, et ne prenant pas le Gram. Il le nomma *bacillus icterogenes capsulatus*, et attribua l'ictère à une infection sanguine par ce microbe.

A peu près à la même époque, MM. Bar et Rénon [4], chez un nouveau-né atteint de syphilis hépatique et mort d'ictère grave, trouvaient le *proteus vulgaris* à l'état de pureté dans le foie, la rate et le cœur droit.

L'année dernière, Kolli [5], observant une petite épidémie d'ictère infectieux de diverses formes, depuis l'ictère catar-

1. Th. Paris, 1891.
2. *Zeitschr. f. Hyg.* 1892, et *Deutsche med. Woch.* 1895, n° 40.
3. *Deutsche med. Woch.* 1895, n° 31.
4. Soc. de Biologie, 18 mai 1895.
5. *Wratchebnia Zapiski.* 1896, n°s 6 et 7.

rhal bénin jusqu'à l'ictère grave mortel, trouva chez ses malades un bacille ressemblant au proteus fluorescens, dont il semblait n'être qu'une variété. C'est aux toxines de ce bacille qu'il attribua les phénomènes d'acholie observés.

En dehors de ces cas d'infection biliaire, où différentes variétés de proteus ont été rencontrées, le pouvoir pathogène du proteus vulgaris a été constaté dans d'assez nombreuses circonstances. Hauser a trouvé ce bacille, seul ou associé au streptocoque, dans une endométrite putride, un phlegmon putride et une péritonite purulente; puis il a été décelé par Schnitzler [1], Krogius [2] (il serait identique à l'*uro-bacillus liquefaciens septicus* de cet auteur); Wreden, dans certaines infections urinaires ou génitales de la femme; par Welch dans un abcès de l'ovaire avec pyosalpinx, par Neumann dans le sang du cœur, la rate et les reins d'un cas de septicémie; par Bernacchi, dans le pus d'une ostéomyélite; par Karlinski [3], *bacillus murisepticus pleomorphus*, dans un cas de phlegmon de la cuisse; par Brünner [4], dans une suppuration sous-unguéale; par M. Charrin [5], dans une pleurésie putride. On l'a trouvé dans des ulcérations putrides (eschare de décubitus, cancer utérin), dans l'ozène (Hajek [6] l'a décrit sous le nom de *bacillus ozœnæ fœtidus*) [7]. Récemment, enfin, MM. Lannelongue et Achard l'ont rencontré dans deux méningites putrides et deux abcès mastoïdiens, et ont pu reproduire expérimentalement avec lui, par inoculation locale, toute une série de lésions variées: phlegmons gangreneux, péritonite, pleurésie, arthrite suppurée, ostéomyélite, bronchopneumonie, infection urinaire, suppuration cérébroméningée, otite purulente. MM. Charrin et de Nittis [8] ont obtenu de même des suppurations locales.

Quant au mode d'action du microbe, il a été diversement interprété. Tandis que Hauser, Hofmeister, MM. Lannelongue

1. *Centralbl. f. Bakt.* XIV, p. 218.
2. Soc. Biol., 19 juillet 1890.
3. Cité par Nothnagel, *loc. cit.*
4. Acad. sc., 5 oct. 1896.
5. Acad. sc., fév. 1897.
6. *Centralbl. f. Bakter.*, V, p. 207.
7. *Münch. med. Woch*, 1895.
8. Soc. Biol., 15 juin 1895.

et Achard pensent qu'il n'agit à distance du point d'inoculation que par sa toxine, Foa et Bonome [1] le considèrent comme capable de diffuser dans l'organisme et de coloniser à distance du point d'inoculation. Les recherches de Schnitzler, Krogius, Wreden, semblent venir à l'appui de cette manière de voir. Brünner a montré que, suivant les cas, chacune des deux théories précédentes peut être vraie. L'injection sous-cutanée ou intrapéritonéale du proteus vulgaris tue les cobayes par intoxication, sans que le sang ou les organes soient envahis, tandis que, chez les souris, ces mêmes inoculations sont suivies d'une invasion du sang ou des organes par le microbe.

Dans les cas précédents, le proteus a été généralement rencontré seul. Mais, plus souvent peut-être, on le trouve en compagnie d'autres espèces microbiennes. Dans la gangrène pulmonaire, Babes [2] l'a trouvé associé au staphylocoque. Dans un cas d'infection puerpérale, Kleinknecht [3] l'a vu associé au staphylocoque blanc et au bacterium coli. Récemment, Kuhnau a rapporté cinq cas de diphtérie gangreneuse dus à l'action combinée du bacille diphtérique et du proteus. Penzo [4] a montré que l'association du bacille de l'œdème malin au proteus exalte la virulence de celui-ci. Pour Kleinknecht, ce sont les autres microbes qui lui préparent le terrain, et cet auteur va même jusqu'à prétendre que le proteus ne peut se développer que sur des tissus déjà altérés, affirmation certainement exagérée.

Les travaux que nous venons d'énumérer ne peuvent laisser aucun doute sur le pouvoir pathogène des bacilles du groupe Proteus. Quant aux variétés bacillaires observées par quelques auteurs, avant de songer — contre toute vraisemblance — à attribuer à chacune d'elles un caractère spécifique et un nom particulier, comme le veulent Jäger et Banti, il faudrait d'abord être fixé sur les limites exactes du groupe Proteus, qui paraît être un des plus compréhensifs de la bac-

1. *Arch. ital. Biol.* VII, 1887.
2. *Sem. Méd.* 1895, n° 63.
3. Th. Strasbourg, 1895.
4. *Centralbl. f. Bakt.* 9 janvier 1892.

tériologie. D'autre part, Hauser a reconnu que ses trois variétés de Proteus ne représentaient pas des espèces distinctes, mais des races voisines, entre lesquelles on trouvait toutes les transitions. Quoi qu'il en soit, la variété la mieux connue étant le proteus vulgaris, hôte normal de l'intestin comme le bacterium coli, c'est à lui que nous nous sommes adressé pour essayer de déterminer expérimentalement s'il n'était pas capable, comme ce dernier, de produire des infections biliaires, ou même des infections hépatiques par la voie portale. Chemin faisant, nous avons été amené, dans le but de renforcer sa virulence, à l'inoculer dans la grande circulation, ce qui nous a permis d'étudier d'une manière générale son pouvoir pathogène et son mode d'action dans l'organisme.

Nous nous sommes servi successivement, pour ces recherches, de trois échantillons de proteus vulgaris. Les deux premiers nous ont été obligeamment fournis par MM. Mosny et de Nittis; le troisième, *qui provenait d'une cholécystite suppurée*, nous a été remis par M. Bezançon. Sur ces trois échantillons, nous avons vérifié la plupart des caractères généralement attribués au proteus vulgaris : bacille mobile, à extrémités arrondies, plus mince que le bacterium coli, de longueur très variable, formant quelquefois de longs filaments droits ou contournés en spirale — prenant le Gram (bien que cela ait été contesté pour certaines variétés) — croissant très rapidement sur les divers milieux, aérobies ou anaérobies — troublant fortement le bouillon, avec formation d'un abondant précipité au fond du tube, et y donnant la réaction de l'indol — liquéfiant plus ou moins rapidement la gélatine (deux de nos échantillons la liquéfiaient en moins de vingt-quatre heures, le troisième en trente-six heures seulement), et formant sur plaques de gélatine des cultures assez caractéristiques (bien qu'elles s'observent aussi avec le bacterium Zopfii), consistant en petites colonies arrondies, gris-jaunâtres, émettant par leur périphérie des prolongements en boudin ou en tire-bouchon assez nombreux et parfois légèrement mobiles, donnant en piqûre sur agar des colonies blanc grisâtres, humides, translucides, avec formation de

bulles de gaz — sur pomme de terre, une culture blanc jaunâtre, un peu grumeuse, bornée à la strie d'ensemencement — liquéfiant rapidement le sérum sanguin — coagulant le lait au bout d'un à trois jours, avec dissolution ultérieure du caillot, tandis que le milieu devient acide — dégageant ordinairement de ses cultures une odeur putride, bien que le fait ne soit pas constant (notre troisième échantillon ne dégageait qu'une odeur à peine appréciable) — causant des abcès putrides par inoculation sous-cutanée chez le lapin et le cobaye.

Deux de nos échantillons de proteus, dont celui qui provenait de la cholécystite suppurée (seconde culture), se montrèrent peu virulents : injectés dans la veine de l'oreille d'un lapin, ils ne le tuaient qu'aux doses de 5 et 6 cc. En revanche, le troisième le tuait en quelques heures à la dose d'un cc.

Nos recherches, commencées dès octobre 1895, ont porté sur 42 lapins et 5 chiens, et ont consisté surtout en injections de proteus ou de ses produits de culture dans le cholédoque, accessoirement dans la veine porte. Nous avons pratiqué également un certain nombre d'inoculations dans la veine de l'oreille, avec ou sans ligature du cholédoque. Enfin, dans un cas, nous avons associé à l'action du proteus celle du streptocoque.

I. — INJECTIONS DE CULTURES VIVANTES DE PROTEUS DANS LE CHOLÉDOQUE

Ces expériences ont porté sur 19 lapins et 4 chiens. Dans tous les cas, sauf trois, nous nous sommes servi de cultures aérobies en bouillon. Dans les trois autres cas, nous avons employé : une fois, une culture sur gélatine liquéfiée ; deux fois, une culture anaérobie en bouillon.

Les doses injectées aux lapins ont varié dans des limites très étendues, depuis un dixième de cc. de culture dilué dans deux ou trois parties d'eau bouillie, jusqu'à 5 cc. de culture pure. Parmi les lapins inoculés avec des doses faibles (un cc. au plus), deux seulement (ayant reçu un quart de

cc. et un cc.) succombèrent dès le lendemain à une péritonite due à l'écoulement de quelques gouttes de l'injection dans le péritoine. Les autres survécurent de trois à cinquante et un jours (les cultures anaérobies ne se montrèrent ni plus ni moins virulentes que les aérobies). Un de ces lapins, après avoir résisté à une dose d'un demi cc. de culture dilué dans un égal volume d'eau, reçut, trente-cinq jours après, une dose d'un cc., et ne succomba que trente-sept jours plus tard. Enfin deux lapins, qui avaient reçu un quart et un demi cc. de culture, se rétablirent complètement, et furent employés plus tard à d'autres expériences.

Ces derniers lapins étaient d'ailleurs parmi ceux qui avaient reçu les deux échantillons de proteus les moins virulents. L'échantillon le plus virulent fut inoculé à cinq lapins : l'un d'eux, qui avait reçu un cc. de culture, succomba au bout de quarante-huit heures; les quatre autres, après avoir reçu de 3 à 5 cc., ne survécurent pas même vingt-quatre heures.

Des quatre chiens, deux reçurent 15 cc. de la culture la plus virulente, dont quelques gouttes tombèrent malheureusement dans le péritoine : ils moururent le lendemain. Chez les deux autres, l'injection ne dépassa pas 9 et 10 cc. d'une culture moins virulente : tous deux succombèrent au bout de dix jours.

Dans presque tous les cas, même dans ceux où l'animal finit par se rétablir, l'injection fut suivie d'un abaissement de la température centrale. Cet abaissement commença tantôt dès le lendemain, tantôt au bout de quarante-huit heures seulement, et se montra soit passager (même dans des cas mortels), soit persistant jusqu'à la mort. Généralement bornée à deux ou trois degrés, la chute de la température atteignit, au bout de quatre jours, dans un cas dûment vérifié, six degrés (de 39°,1 à 33°,3). L'animal succomba le lendemain. Pourtant il n'avait reçu qu'un dixième de cc. de culture dilué dans trois parties d'eau bouillie.

Voici d'ailleurs la courbe thermique de quelques-uns de nos animaux :

Lapin de 2 500 grammes. Injection d'un dixième de cc. de culture, mélangé au double d'eau. Temp. avant l'injection : 39°,7. Après l'injection : 39°,7, 39°, 38°,8, 38°, 37°, 38°,1, 37°,9. Mort.

Lapin de 2 300 grammes. Injection d'un demi cc. de culture mélangé à la même quantité d'eau. Temp. avant l'injection : 39°,3. Après l'injection : 39°,2, 37°,1, 37°3, 37°,9, 37°, 38°,1, 37°,9, 38°,4. Survie.

Lapin de 2 280 grammes. Injection d'un dixième de cc. de culture, mélangé à la même quantité d'eau. Temp. avant l'injection : 38°,7. Après l'injection : 38°, 37°,9, 37°,5, 38°,1. Survie.

Lapin de 2 005 grammes. Injection d'un dixième de cc. de culture mélangé à trois parties d'eau. Temp. avant l'injection : 39°,1. Après l'injection : 37°,6, 37°,5, 37°,3, 33°,3. Mort.

Ce pouvoir hypothermisant du proteus est intéressant à rapprocher de celui qu'on a reconnu au bacterium coli.

L'ictère a fait défaut dans presque tous les cas, mais on sait qu'il se produit difficilement et reste toujours très peu accusé chez le lapin. Il en est généralement de même de la réaction de Gmelin. Deux fois seulement nous l'avons obtenue nettement : une fois chez un lapin, chez qui elle n'apparut que le cinquième jour, immédiatement avant la mort ; la seconde fois, chez un chien. Dans ce dernier cas, elle se montra avec une intensité très prononcée dès le quatrième jour, en même temps que les selles prenaient la teinte argileuse.

Ce même chien présenta, dans les deux derniers jours, une paralysie du train postérieur. Disons immédiatement, pour n'avoir pas à y revenir, que l'examen de la moelle ne nous montra aucune lésion.

A part les phénomènes précédents, nos animaux ne nous offrirent que des symptômes d'ordre banal (amaigrissement progressif, diarrhée, etc.), sur lesquels nous n'insisterons pas.

A l'autopsie, le volume du foie se montra généralement normal : dans quelques cas seulement, il était un peu augmenté. De même, la teinte générale de l'organe était habituellement conservée : trois fois seulement, il présentait un aspect gris pâle, et une fois une teinte bariolée de gris et de brun. Dans trois cas, il était le siège d'abcès punctiformes, exceptionnellement plus volumineux (jusqu'à une lentille),

plus ou moins clairsemés (une trentaine au plus), de teinte blanche ou blanc jaunâtre. Enfin, dans un autre cas, il était criblé, sur toute son étendue, d'un fin piqueté blanchâtre. Toujours très mou et très friable, il dégageait à peu près constamment, même immédiatement après la mort, une odeur acide de putréfaction.

La bile vésiculaire se montra très variable. Tantôt d'abon-



dance normale, tantôt au contraire distendant fortement la vésicule, exceptionnellement diminuée de quantité, elle était soit vert plus ou moins foncé, translucide, et parfaitement liquide, soit grisâtre ou jaune clair, à flocons blanchâtres, ou même uniformément blanchâtre et opaque. Dans un de ces derniers cas, le cholédoque se détachait nettement à la face inférieure du foie, sous forme d'un cordon blanc mat.

Trois fois les ganglions se montrèrent tuméfiés. Dans deux de ces cas, il s'agissait des ganglions mésentériques, parsemés d'infiltrations hémorrhagiques dans l'un, suppurés dans l'autre. Dans le troisième cas, chez le lapin qui avait

reçu deux injections successives dans le cholédoque, la tuméfaction portait sur les ganglions du hile : à la face inférieure du foie, au voisinage de son bord postérieur, se trouvaient cinq masses blanc jaunâtres, régulièrement arrondies, et nettement distinctes du parenchyme hépatique, auquel les reliait seulement un épaississement de la capsule de Glisson. La plus grosse atteignait à peu près le volume d'une noix ; celui des autres variait d'un pois au double (v. la fig.). Assez friables, ces ganglions présentaient, sur la coupe, un aspect blanc mat, avec une consistance analogue à celle du mastic.

L'intestin, tantôt sain, tantôt congestionné, quelquefois même parsemé de taches ecchymotiques au niveau du duodénum, présentait, dans un cas, en cette même région, sept ou huit abcès miliaires, laissant, par le grattage, de minuscules cavités.

Les autres organes se montrèrent généralement normaux, sauf deux cas où l'un des poumons renfermait un abcès miliaire. Une fois aussi, l'un des reins était le siège d'un abcès semblable.

Dans un certain nombre des cas, nous avons ensemencé soit le contenu de la vésicule, soit un peu de suc hépatique. Toujours il s'est développé du proteus à l'état de pureté, lorsque l'ensemencement a été fait immédiatement après la mort; dans le cas contraire, le bacterium coli lui était généralement associé. En revanche, dans les gros ganglions du hile que nous avons observés dans un cas, il n'existait qu'un petit diplocoque, donnant des chaînettes dans les cultures. Il s'agissait donc d'une infection secondaire.

Constamment, alors même qu'il paraissait normal à l'œil nu, le foie de nos *lapins* nous a présenté, à l'examen histologique, des altérations plus ou moins accusées. Ces lésions ont généralement offert leur maximum de netteté dans les cas de survie de moyenne durée, variant entre cinq et dix jours. En revanche, dans ceux où la mort est survenue dès vingt-quatre heures, le foie s'est montré beaucoup moins malade, les lésions n'ayant pas eu le temps de se développer complètement, ou ayant pu déjà se réparer en partie, la mort

étant due sans doute à une intoxication générale par le proteus. Nous avons ainsi obtenu, en nous servant d'une même culture, des lésions beaucoup plus caractérisées avec de faibles doses tuant d'une façon subaiguë qu'avec des doses fortes et rapidement mortelles.

Au bout de vingt-quatre heures, avec une faible dose de culture (un cc. au plus), les seules lésions observées consistent en un début de prolifération de l'épithélium biliaire, qui, sur certains points, présente des couches stratifiées. En même temps, la paroi des canalicules tend à s'infiltrer de cellules embryonnaires. Il y a donc endopéri-angiocholite.

Avec une dose plus forte (trois à cinq cc.), la prolifération de l'épithélium biliaire s'accuse davantage : çà et là, la lumière de quelques canalicules se montre oblitérée par l'accumulation de l'épithélium. La péri-angiocholite est également plus marquée. Mais surtout l'inflammation des voies biliaires met en évidence, dans les espaces et fissures portes, un grand nombre de petits canalicules à lumière extrêmement étroite. Du pourtour des canalicules biliaires, où elle domine manifestement, formant quelquefois à leur contact des nodules distincts, l'infiltration embryonnaire s'étend au reste de l'étendue des espaces portes, qui se montrent légèrement élargis. Elle tend même à s'insinuer dans les fissures portes.

Outre ces lésions, on n'observe guère qu'une congestion plus ou moins marquée des capillaires intralobulaires. Les cellules hépatiques sont saines.

Chez le lapin qui avait reçu dans le cholédoque une culture de proteus sur gélatine, les lésions étaient un peu plus accusées.

L'épithélium des canalicules biliaires d'un certain calibre se montrait fondu en une masse granuleuse indistincte obstruant complètement ou à peu près la lumière, et leur paroi était épaissie par une abondante infiltration embryonnaire. Cette dernière s'observait également dans la paroi des vaisseaux portes, dont les vasa vasorum apparaissaient gorgés de sang.

Un seul de nos lapins succomba *au bout de quarante-huit*

heures. Son foie était parsemé d'abcès miliaires, et les coupes colorées par l'éosine-hématéine se montraient criblées de foyers violacés tranchant sur le fond rose de la préparation. Presque exclusivement bornés aux espaces portes, s'étendant plus ou moins le long des fissures et empiétant sur la partie adjacente des lobules, ces foyers, de forme très irrégulière, occupaient parfois plusieurs espaces portes voisins, entourant ainsi presque complètement certains lobules.

A un fort grossissement, on distingue nettement, dans ces foyers, deux zones :

La zone externe est une zone de condensation cellulaire. Les cellules hépatiques y sont tassées, peu distinctes les unes des autres, opaques, de teinte rouge foncé. Leur noyau est difficilement reconnaissable.

La zone interne représente une zone de dégénérescence cellulaire et d'infiltration leucocytique. Quelques cellules hépatiques dissociées, morcelées, sans noyau appréciable, sont noyées dans un amas de leucocytes granuleux plus ou moins serrés. Parfois on distingue encore, au centre de ces foyers, un canalicule biliaire presque méconnaissable ; mais, souvent, ce n'est que sur un point de la périphérie qu'on retrouve les vestiges d'un canalicule biliaire ou d'un vaisseau sanguin.

Sur certains points, ces abcès en miniature se montrent à un stade moins avancé. Les cellules hépatiques voisines d'un espace porte commencent à perdre leur ordination trabéculaire, en même temps qu'elles deviennent plus claires et tendent à se fragmenter. L'espace porte, dont les éléments constituants sont parfaitement reconnaissables, notamment le canalicule biliaire plus ou moins rempli d'épithélium desquamé, est infiltré de cellules embryonnaires encore assez clairsemées. Il n'y a pas de zone de condensation périphérique.

Enfin certains grands espaces portes sont élargis par dissociation de leurs fibrilles conjonctives, écartées les unes des autres par une sorte d'œdème.

Dans le reste du parenchyme hépatique, les trabécules cellulaires sont seulement un peu amincies par suite de la grande dilatation des capillaires. Sur quelques points se voit une tendance manifeste à la disposition nodulaire.

Au bout de trois jours, les lésions sont plus accusées. Outre la prolifération et la desquamation de l'épithélium biliaire, on note une infiltration embryonnaire péri-canaliculaire s'étendant à tout l'espace porte correspondant, et se prolongeant çà et là dans les fissures, tendant à dessiner des anneaux complets autour de quelques lobules, parfois même échancrant plus ou moins la périphérie d'un lobule. Mais surtout les cellules sont altérées d'une manière plus diffuse que dans les cas plus récents. Tantôt au voisinage des espaces portes, sur une petite étendue du lobule, tantôt par zones irrégulières siégeant en plein lobule, le protoplasma et quelquefois aussi le noyau des cellules tendent à s'éclaircir. Dans quelques lobules, la teinte de la zone centrale, devenue très claire, contraste avec celle de la zone périphérique, restée foncée. Enfin, sur quelques points, les cellules paraissent avoir subi une véritable dégénérescence hyaline. Comme dans les cas précédents, les capillaires sont très dilatés vers la périphérie des lobules, et l'on trouve par places une tendance des trabécules hépatiques à prendre l'ordination nodulaire.

Un peu plus tard (*au bout de cinq jours*, par exemple), l'infiltration embryonnaire a pris encore plus d'importance. Elle engaine complètement certains lobules, qu'elle échancre même au niveau des espaces portes. Tantôt, à ce niveau, les cellules périphériques du lobule se montrent fragmentées, presque complètement décolorées, et privées de noyau ; tantôt une mince traînée d'infiltration embryonnaire, reliée à l'espace par ses deux extrémités, isole du reste du lobule quelques travées cellulaires qui paraissent d'ailleurs à peu près saines. De plus, de nombreux néo-canalicules biliaires se dessinent à la périphérie des espaces portes et dans les fissures. Enfin les vaisseaux des espaces (artères et veines) ont leur paroi très épaissie par un tissu fibrillaire.

Le foie d'un lapin mort *au bout de dix jours* est peut-être celui qui nous a présenté les lésions les plus accentuées. L'angiocholite et la péri-angiocholite, la péri-artérite et la périphlébite, la formation de néo-canalicules biliaires, l'infiltration abondante de cellules embryonnaires dans les espaces et fissures portes, empiétant même sur les lobules, toutes

ces lésions précédemment étudiées se retrouvent ici. Dans les échancrures des lobules, remplies de cellules embryonnaires, on voit, au milieu de celles-ci, tantôt des cellules hépatiques morcelées, tantôt des néo-canalicules biliaires. Parfois même, sur un petit segment périphérique du lobule, les cellules sont seulement décolorées et fragmentées sans infiltration embryonnaire. Enfin la congestion est tellement intense qu'elle va jusqu'à la production de petits foyers hémorrhagiques intralobulaires. Les trabécules cellulaires sont très amincies.

Chez deux lapins seulement, la survie fut plus longue, atteignant chez l'un 51 *jours*, chez l'autre 72 *jours* (après une seconde injection au bout de 35 jours). Dans ces deux cas, les lésions se montrèrent sensiblement moins accusées que dans les cas précédents. Élargissement marqué des espaces portes, avec endopéri-angiocholite, péri artérite et périphlébite, infiltration embryonnaire et même fibrillaire, néo-canalicules biliaires, telles furent les lésions observées, les cellules hépatiques paraissant saines.

Chez les deux *chiens* qui succombèrent *au bout de 24 heures*, les lésions se montrèrent très analogues à celles que nous avaient présentées les lapins dans les mêmes conditions. A un faible grossissement, les lobules apparaissent diminués d'étendue par l'augmentation de volume des espaces portes, quelquefois aussi des fissures portes, et les capillaires intralobulaires très dilatés donnent au foie, sur certains points, l'aspect du foie cardiaque. Un plus fort grossissement montre l'épithélium biliaire proliféré, tuméfié, desquamé. Les canalicules biliaires et les vaisseaux des espaces portes sont entourés de cellules embryonnaires, qui s'étendent jusque dans les fissures portes, accompagnant de fines veinules et de minces canalicules biliaires. Au voisinage immédiat des espaces et fissures portes, un certain nombre de cellules hépatiques sont plus ou moins décolorées, amincies et fragmentées, tandis que l'infiltration embryonnaire s'insinue dans leurs intervalles.

Les lésions observées chez les deux chiens qui survécurent *dix jours* consistèrent en un épaississement fibrillaire des

espaces portes, et en particulier de la paroi des canalicules biliaires et des vaisseaux sanguins, avec prolongements de ce tissu fibrillaire dans les fissures portes et tendance à l'engainement des lobules; en prolifération et desquamation de l'épithélium biliaire, parfois aggloméré en blocs foncés obstruant la lumière des canalicules, et formation de néo-canalicules biliaires; en congestion intralobulaire très marquée, avec aplatissement des travées cellulaires çà et là, surtout vers le centre des lobules; enfin, sur certains points, en un début d'ordination nodulaire. A ces lésions se joignait, chez un des deux chiens, une altération un peu particulière des cellules hépatiques. Dans presque tous les lobules, soit sous forme discrète, soit sous forme de foyers occupant parfois presque tout un lobule, les celulles se montraient à peu près complètement claires. Très sensiblement augmentées de volume, irrégulièrement quadrilatères, elles avaient presque toutes conservé leurs noyaux bien colorés, mais leur protoplasma se trouvait réduit à un réseau extrêmememt ténu à mailles vides. Ces foyers ne présentaient pas de zone de condensation ni d'infiltration embryonnaire à leur périphérie : celle-ci était constituée simplement par des trabécules hépatiques plus ou moins disloquées, mais de couleur normale.

En somme, dans tous les cas précédents, nous avons constaté un processus plus ou moins accusé d'angiocholite et de péri-angiocholite, avec début d'infiltration embryonnaire dans les espaces et fissures portes, dilatation marquée des capillaires intralobulaires et dégénérescence ou fragmentation disséminée ou par foyers d'un plus ou moins grand nombre de cellules hépatiques. Donc, si les lésions prédominent sur les voies biliaires, tous les éléments constitutifs du foie se trouvent atteints à des degrés divers.

Chez aucun de nos animaux, nous n'avons noté, dans le foie, de foyers de nécrose semblables à ceux que produit la ligature aseptique du cholédoque. Ce fait, confirme indirectement la pathogénie que nous avons donnée dans notre thèse[1] de la formation de ces foyers. Il est nécessaire,

1. *De l'influence des maladies du foie sur l'état des reins*. Th. Paris, 1895.

pour les produire, que la pression soit considérablement accrue dans les voies biliaires intra-hépatiques, comme elle l'est à la suite de la ligature du cholédoque ou après l'injection dans ce canal d'un liquide caustique, provoquant l'occlusion inflammatoire des voies biliaires d'un certain calibre, ou encore après l'injection rapide d'une dose massive de liquide. Le simple catarrhe biliaire qui résulte d'une infection microbienne n'élève pas suffisamment la pression en amont pour amener la formation de foyers de nécrose semblables à ceux que produit l'obstruction complète du cholédoque.

La vésicule biliaire ne fut examinée histologiquement que chez deux lapins qui avaient survécu l'un 48 heures, l'autre trois jours. Dans les deux cas, l'épithélium de revêtement se montra desquamé avec infiltration embryonnaire du chorion muqueux, tantôt sous forme disséminée, tantôt par foyers.

Un des deux chiens qui survécurent dix jours, nous présenta, outre les lésions hépatiques, des altérations intéressantes des autres organes. Les reins offraient, à côté d'une dégénérescence graisseuse avancée de la plupart des tubes (dégénérescence beaucoup plus accusée qu'elle ne l'est normalement chez le chien), un épaississement très marqué de la paroi des artérioles, surtout au niveau de la tunique externe. Cette endopéri-artérite se retrouvait, plus accentuée encore, dans les poumons. Ces organes, congestionnés, présentaient en outre un certain nombre de petits foyers d'infiltration leucocytique, occupant la paroi et la cavité de certains groupes d'alvéoles. Mais la lésion la plus intéressante était offerte par le cœur. La grande valve de la mitrale présentait, en effet, sur sa face auriculaire, et au voisinage de son bord d'insertion, deux petites végétations mamelonnées, l'une grosse comme une tête d'épingle, l'autre d'un volume double. Sur des coupes de ces végétations, nous n'avons pas réussi à colorer de microbes, mais le sang du cœur contenait le proteus à l'état de pureté.

II. — INJECTIONS DE CULTURES STÉRILISÉES DE PROTEUS DANS LE CHOLÉDOQUE

Deux lapins reçurent dans le cholédoque un et deux cc. d'une culture de proteus stérilisée à 115°. Ils succombèrent, le premier au bout de trois jours, le second dès 48 heures. Dans les deux cas, le foie, mou et friable, mais sans abcès miliaires, présentait des altérations histologiques absolument semblables à celles que nous avons obtenues dans des conditions analogues avec le bacille lui-même : catarrhe biliaire, congestion, dégénérescence cellulaire disséminée, etc.

III. — INJECTION DE PROTEUS DANS LE CHOLÉDOQUE, PUIS LIGATURE DE CE CANAL

Un lapin reçut 4 cc. de culture de proteus dans le cholédoque, qui fut lié aussitôt après. Il succomba le lendemain. Le foie, de volume à peu près normal, de teinte brun grisâtre, d'odeur putride, très friable, était parsemé à sa surface et dans sa profondeur d'un certain nombre de petites taches jaunâtres, faciles à reconnaître, même à l'œil nu, pour des foyers de nécrose. L'examen histologique montra, en effet, un assez grand nombre de ces foyers, de volume variable, attenant aux espaces portes infiltrés de cellules embryonnaires. Les lobules présentaient en outre les mêmes altérations cellulaires diffuses que l'on observe dans la ligature simple du cholédoque (cellules troubles, plus claires, tendant à devenir homogènes, avec noyau plus pâle). A ces lésions se joignaient la desquamation de l'épithélium biliaire et une dilatation très marquée des capillaires intralobulaires.

IV. — INJECTIONS DE PROTEUS DANS LA VEINE PORTE

Un lapin reçut 3 cc. de culture de proteus dans une branche afférente de la veine porte. Il succomba le lendemain.

Le foie paraissait normal à l'œil nu, mais l'examen microscopique montra les veinules portes gorgées de sang, quelques-unes thrombosées, et entourées d'un commencement d'infiltration embryonnaire. Les capillaires lobulaires étaient très distendus. En revanche, les canalicules biliaires n'offraient aucune altération appréciable et la grande majorité des cellules hépatiques étaient saines.

Un chien, ayant survécu à l'injection de 5 cc. d'une culture de proteus dans le cholédoque, reçut, trois mois plus tard, 3 cc. d'une culture du même microbe dans une branche afférente de la veine porte. Ayant succombé le surlendemain, il présentait un foie de volume normal, bigarré de brun et de gris jaunâtre. L'examen histologique montra un élargissement notable des espaces et fissures portes, infiltrés de tissu embryonnaire, d'où une accentuation de la disposition lobulaire. L'épithélium biliaire était tuméfié et proliféré, et de nombreux néo-canalicules biliaires occupaient les espaces portes. La gaine des vaisseaux se montrait assez épaissie. Enfin les lobules étaient le siège d'une vive congestion, rappelant un peu le foie cardiaque : d'où l'amincissement et même, çà et là, la dislocation des travées.

V. — INJECTION DE PROTEUS DANS UNE VEINE PÉRIPHÉRIQUE APRÈS LIGATURE DU CHOLÉDOQUE

Chez trois lapins, nous avons lié le cholédoque le plus loin possible du duodénum, puis injecté dans la veine de l'oreille 5 cc. d'une culture de proteus. L'un d'eux mourut le lendemain ; les deux autres survécurent 48 heures : leur urine présentait nettement la réaction de Gmelin. Le foie, de dimensions à peu près normales chez les deux premiers, était très volumineux chez les autres (il atteignait 145 gr. chez l'un d'eux). La vésicule, surdistendue par une bile vert clair, liquide, avait presque le volume d'une noix. Le foie, rouge brun clair, était comme imbibé par la bile : celle-ci s'écoulait par toutes les incisions. La surface de l'organe, parsemée de foyers de nécrose, présentait en outre, dans l'un

des deux cas, quelques petits abcès miliaires. Les intestins offraient çà et là des tractus ecchymotiques, et la rate était augmentée de volume.

Dans deux de ces cas, la bile de la vésicule contenait le bacterium coli; dans l'autre, elle était stérile. Jamais nous n'y avons trouvé le proteus. Cette constatation est en désaccord avec celle de Fütterer, qui, ayant injecté des saprophytes sous la peau ou dans les veines de différents animaux, dit les avoir toujours retrouvés dans la vésicule biliaire.

Le premier lapin (mort au bout de 24 heures) ne présentait guère d'autres lésions que les foyers de nécrose classiques. Cependant, çà et là, quelques cellules hépatiques se montraient pâles, en voie de dégénérescence.

Outre les foyers de nécrose, le second lapin présentait une prolifération et une desquamation marquée de l'épithélium biliaire, obstruant par places la lumière des canalicules, avec infiltration de pigment biliaire au voisinage. Quelques espaces portes étaient, en outre, le siège d'une infiltration embryonnaire pénétrant parfois un peu dans l'intérieur des lobules adjacents. Un assez grand nombre de cellules hépatiques étaient troubles et pâles.

Le troisième lapin, inoculé avec un proteus plus virulent, présentait, outre les lésions précédentes, des abcès miliaires à différents stades d'évolution, et une altération diffuse des cellules hépatiques. Les abcès miliaires se montraient formés de trois zones bien tranchées : à la périphérie, une mince zone limitante brun foncé de cellules hépatiques homogènes, réfringentes, sans limites ni noyau distincts ; — en dedans de la zone précédente, une couche, mince également, de cellules hépatiques gris clair, troubles, quelques-unes presque incolores, ou vacuolaires, avec disparition du noyau ; — enfin une zone centrale de leucocytes granuleux. Certains de ces foyers avaient pour centre un canalicule biliaire encore reconnaissable, ou seulement un petit amas de pigment biliaire.

En dehors de ces foyers, un grand nombre de cellules hépatiques offraient un aspect trouble, gris clair, pâle, ou vacuolaire. Enfin, çà et là, se montrait une ébauche d'évolution nodulaire.

En somme, dans les deux premiers cas, les lésions étaient sensiblement celles qu'on observe après la ligature aseptique du cholédoque, et, dans le troisième, celles qui suivent la ligature septique de ce canal. Il est possible que, dans ce dernier cas, les toxines du proteus, amenées au foie par l'artère hépatique, aient facilité l'action du bacterium coli, mais on ne saurait l'affirmer.

VI. — INJECTIONS DE PROTEUS DANS UNE VEINE PÉRIPHÉRIQUE

Nous avons, chez 14 lapins, injecté dans la veine de l'oreille en une ou deux fois, exceptionnellement trois fois (à 24 ou 48 heures de distance), des doses de culture de Proteus variant de 2 à 15 cc. La mort survint, dans deux cas, au bout d'une et deux heures (avec 9 cc.) ; elle ne se fit jamais attendre plus de trois jours.

Le résultat de ces inoculations, entreprises dans le but de renforcer la virulence du proteus par passages successifs de lapin à lapin, ne répondit guère à notre attente. Au bout de trois ou quatre passages, l'exaltation de la virulence reste à peine sensible. Mais, du moins, l'autopsie des animaux et l'examen histologique des organes nous offrirent quelques points intéressants.

L'aspect du foie se montra très variable : l'organe était tantôt normal en apparence, tantôt un peu augmenté de volume et parsemé de taches gris pâle. Dans un cas, il était criblé de points blanc jaunâtres simulant des abcès miliaires.

La bile de la vésicule, examinée au point de vue bactériologique, ne contenait jamais le proteus. En général, même, elle était stérile. Quant à l'état des autres organes, nous y reviendrons un peu plus loin, après avoir indiqué les résultats de l'examen histologique du foie.

Dans tous les cas, les espaces portes étaient le siège d'un début d'infiltration embryonnaire, tantôt bornée à ces espaces, tantôt se prolongeant dans les fissures portes, tantôt enfin empiétant un peu sur les lobules voisins, soit sous forme d'un amas limité, soit par minces traînées suivant les

capillaires. Les vaisseaux sanguins de ces espaces présentaient, dans la plupart des cas, une paroi très épaissie, et quelques-uns se montraient thrombosés. Les canalicules biliaires étaient généralement sains, à part un peu de catarrhe sur quelques-uns d'entre eux. Le réseau capillaire intralobulaire se montrait toujours très dilaté, surtout vers le centre des lobules, aplatissant plus ou moins les travées cellulaires incluses dans ses mailles; parfois même quelques capillaires étaient rompus, donnant lieu à de petits épanchements sanguins. Quant aux cellules hépatiques elles-mêmes, dans trois cas, elles ne présentaient aucune altération bien appréciable, en dehors de la tuméfaction trouble de certaines d'entre elles. Dans les autres cas, elles montraient des altérations réparties sous forme de petits foyers arrondis ou plus ou moins irréguliers, généralement attenant à un espace porte, plus rarement l'ayant pour centre, ou franchement intra-lobulaires, de dimensions très variables, depuis un quart de lobule environ jusqu'à tout un lobule. Sur les coupes coloriées à l'éosine-hématéine, ces petits foyers offraient les caractères suivants :

Au centre, on trouve soit les vestiges d'une cavité dont la nature exacte n'est plus reconnaissable, soit une ou plusieurs petites masses rouge brun, portant quelquefois une double rangée régulière de noyaux, et paraissant représenter les vestiges des vaisseaux, entourés de débris de cellules hépatiques méconnaissables; — autour de ces masses se voient des cellules hépatiques diversement altérées: tantôt aplaties et allongées, mais gardant leur disposition radiée; tantôt morcelées, émiettées, n'offrant plus trace d'ordination trabéculaire, en tous cas plus pâles, voire presque complètement claires, offrant ou non un noyau dont la périphérie seule se colore. Quelquefois même, dans les grands foyers, cette zone est uniformément claire, au moins sur certains points, les limites cellulaires ayant disparu; — plus en dehors se trouve, d'ailleurs inconstamment, une zone de cellules hépatiques amincies, aplaties, tassées et étirées en couches concentriques; — enfin, presque toujours, la périphérie est occupée par une couche d'infiltration embryonnaire. Certains

petits foyers intralobulaires se montrent même composés exclusivement de cellules embryonnaires, ou de cellules embryonnaires mélangées à des fragments de cellules hépatiques.

Dans deux cas, les cellules hépatiques présentaient en outre, sur certains points, une tendance manifeste à l'évolution nodulaire.

Grâce à l'obligeance de M. de Nittis, nous avons pu examiner le foie d'un lapin qui avait succombé plusieurs semaines après l'inoculation d'une très petite dose de proteus. A un faible grossissement, on voit se dessiner nettement des foyers irrégulièrement arrondis, ayant pour centre les espaces portes, et tranchant par leur teinte claire sur l'aspect foncé du reste du parenchyme. Ces foyers sont reliés les uns aux autres par de petits tractus de même teinte claire, représentant les fissures portes augmentées de largeur. Au centre de ces foyers, le paquet vasculobiliaire est parfaitement reconnaissable, et présente une périvascularite et une périangiocholite très accusée. Dans la zone claire qui l'entoure, on peut distinguer trois couches concentriques, l'interne presque complètement claire, la moyenne gris clair, à demi décolorée, l'externe rouge brun ou rouge violacé, très foncée, tantôt régulière, tantôt très épaisse sur certains points, incomplète sur d'autres. Les deux premières ne sont d'ailleurs pas absolument constantes : l'une ou l'autre peut manquer.

Un plus fort grossissement montre que la couche interne est formée de cellules raréfiées, amincies, presque complètement décolorées, conservant parfois des vestiges de la disposition trabéculaire, ainsi que leur noyau ; mais les trabécules, rompues, se présentent sous forme de débris plus ou moins irrégulièrement situés bout à bout. Sur quelques points, la juxtaposition de débris cellulaires simule une substance granuleuse parsemée de noyaux. La couche moyenne se compose de cellules uniformément troubles, gris clair, amincies, tendant à se fragmenter, et ayant pour la plupart perdu leur noyau. Quant à la couche externe, elle est constituée, suivant les foyers, soit exclusivement par des cellules condensées, tassées, ayant perdu leur noyau, soit à la fois par des cellules ainsi altérées et par des cellules embryonnaires.

En dehors de ces foyers, la seule lésion consiste en une dilatation très marquée des capillaires, surtout centrolobulaires, avec amincissement et aspect uniformément trouble des cellules hépatiques.

Du côté des autres organes, nous avons noté les altérations suivantes :

Intestin. — Dans plusieurs cas, l'intestin grêle était parsemé de points ecchymotiques.

Rate. — La rate s'est montrée sensiblement augmentée de volume dans la plupart des cas. Nous y avons trouvé le proteus dans les trois cas où l'examen bactériologique a été pratiqué.

Reins. — Les reins ont présenté tantôt les signes d'une vive congestion (il existait même, dans un cas, un petit foyer hémorrhagique sous-capsulaire), tantôt un aspect pâle, gris jaunâtre, avec une surface parsemée de taches gris blanchâtres irrégulières, de l'étendue d'un grain de chènevis environ, très légèrement déprimées, mais ne s'étendant pas en profondeur (nous avons retrouvé exactement ce même aspect chez un lapin de M. Charrin, infecté expérimentalement par les microbes normaux de l'intestin).

Dans deux cas où nous avons ensemencé le tissu rénal, nous avons obtenu une culture pure de proteus.

L'examen histologique a été pratiqué dans quatre cas. Trois fois les lésions, assez discrètes, se bornaient à un certain degré de congestion, avec aspect pâle ou même désintégration granuleuse de l'épithélium des tubes contournés et des branches ascendantes, lésions d'ailleurs réparties par petits foyers disséminés dans le reste du parenchyme rénal sain. Dans le quatrième cas, concernant un lapin qui avait reçu 15 cc. de culture en trois injections successives, et avait succombé six jours après la première, les lésions étaient à la fois plus étendues et plus profondes. La congestion était extrême. Sur la plupart des glomérules, on ne voyait plus que des globules sanguins : les noyaux semblaient avoir disparu. Souvent même une couronne de globules rouges séparait le glomérule de la capsule. Les capillaires, sinueux et gorgés de sang, formaient de véritables bouquets dans le

cortex corticis. On eût dit un rein injecté artificiellement. Les artères de la zone intermédiaire présentaient une péri-artérite très marquée. L'épithélium des tubes contournés était le siège des lésions suivantes, réparties par foyers très nombreux : désintégration granuleuse et chute de la partie superficielle de l'épithélium, la partie profonde restant avec le noyau, plus ou moins mal coloré — ou nécrose de coagulation des cellules avec disparition du noyau et persistance d'une très mince bordure protoplasmique à la base — ou disparition de la lumière du tube, ce dernier étant transformé en une masse plus ou moins uniformément grenue, avec ou sans noyaux. Enfin quelques branches ascendantes et quelques tubes droits contenaient des cylindres granuleux.

Cœur. — Nous avons toujours trouvé le proteus dans le sang du cœur. Trois fois le péricarde était le siège d'un léger épanchement absolument clair, sans fausses membranes, où l'examen bactériologique a montré, dans deux cas, un petit diplocoque semblable à celui que contenaient, dans un de nos cas précédents, les ganglions suppurés du hile du foie.

Poumons. — Les poumons, presque toujours très congestionnés, nous ont présenté trois fois des foyers hémorrhagiques plus ou moins étendus, et, dans un quatrième cas, au niveau du lobe supérieur, un petit foyer noirâtre, du volume d'une lentille à peine, percé, sur un point de sa surface, d'un étroit orifice menant dans une cavité centrale irrégulière. En somme, l'aspect microscopique était sensiblement celui d'un foyer gangreneux, malgré l'absence de fétidité particulière.

Un des poumons congestionnés, examiné au microscope, nous montra, outre la réplétion des vaisseaux sanguins, une péri-artérite très prononcée à laquelle s'associait par places une certaine prolifération de l'endothélium vasculaire, et même, sur un de ces vaisseaux, un épaississement de la tunique moyenne. Autour de ces artérioles, et le long des bronchioles, se voyait une infiltration embryonnaire assez marquée. L'épithélium bronchique et alvéolaire était, çà et là, en voie de desquamation.

VII. — INJECTIONS SUCCESSIVES DE PROTEUS PAR DIFFÉRENTES VOIES

Un lapin reçut dans le cholédoque 1/4 de cc. de culture de proteus, additionné d'un égal volume d'eau. Après une chute passagère et d'ailleurs peu accusée de la température et du poids, il se rétablit complètement. Trois mois après, on lui injecta dans une branche afférente de la veine porte 5 cc. de culture de proteus. Cette fois encore, il se remit rapidement. Enfin, six semaines plus tard, il reçut 5 cc. de culture de proteus dans la veine de l'oreille. Quarante-huit heures après, il succomba.

L'autopsie montra le foie uniformément augmenté de volume pesant 130 grammes, de couleur gris rosé très pâle, de consistance ferme, lardacée, d'aspect sec, mat, sur les coupes. En somme, à l'œil nu, c'était un type de foie amyloïde. Toutefois, sur les coupes faites après durcissement dans le sublimé et traitées soit par l'iode et l'acide sulfurique, soit par le violet de méthyle, la réaction caractéristique se montra faiblement accusée, et bornée à quelques capillaires périphériques de certains lobules. On notait, en outre, une infiltration embryonnaire assez marquée des espaces et fissures portes, contenant çà et là des restes de cellules hépatiques pâles, atrophiées et segmentées. D'autres cellules étaient en dégénérescence graisseuse. Enfin les canalicules biliaires étaient le siège d'un catarrhe assez marqué.

Si la dégénérescence amyloïde du foie, très nette à l'œil nu, s'est montrée si restreinte à l'examen histologique, nous croyons devoir l'attribuer à la fixation de la pièce dans le sublimé, qui a pour effet de faire disparaître plus ou moins complètement la réaction caractéristique, ainsi que l'a montré récemment Kravkoff.

La rate et les reins, un peu augmentés de volume, ne paraissaient pas amyloïdes à l'œil nu. L'examen histologique n'a pas été pratiqué.

On peut rapprocher du fait précédent les résultats de Candorelli-Mangeri, qui a obtenu la dégénérescence amyloïde

chez des lapins par injections répétées des produits de culture du bacterium termo, et de ceux de Kravkoff[1], qui considère les bactéries de la putréfaction comme les plus aptes, après le staphylocoque, à amener cette dégénérescence.

VIII. — INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE PROTEUS ET DE STREPTOCOQUE

On sait que les microbes de la putréfaction, et le proteus en particulier, possèdent la propriété d'exalter la virulence du streptocoque, du staphylocoque, du pneumocoque (Achalme [2], Monti [3]).

Nous avons injecté à un lapin, le même jour, par deux veines périphériques, 1 cc. de culture de proteus, puis 3 cc. d'une culture fort peu virulente de streptocoque, provenant d'un cas d'ictère grave. L'animal succomba au bout de neuf jours. Il ne présentait, à l'œil nu, aucune lésion bien appréciable. L'ensemencement du sang du cœur et de la bile resta stérile. L'examen histologique du foie montra un certain nombre de foyers irréguliers, d'aspect brun violacé, adjacents aux veines centrales. Dans ces foyers, les travées cellulaires étaient généralement parfaitement reconnaissables, mais les cellules, d'aspect brunâtre, se montraient amincies, sans noyau distinct, avec tendance à se dissocier. Autour de ces foyers se voyait une mince zone d'infiltration embryonnaire. L'un deux présentait à son pourtour une bande étroite de condensation cellulaire.

L'examen histologique des autres organes ne fut pas pratiqué.

CONCLUSIONS

On peut produire chez le lapin ou le chien, par injection dans le cholédoque de cultures vivantes ou stérilisées du proteus vulgaris, des angiocholites d'intensité variable,

1. *Arch. méd. exp.*, janvier-mars 1896.
2. Th. Paris, 1892.
3. *Centralbl. f. Bakt.*, V., p. 207.

depuis la simple angiocholite catarrhale jusqu'à la suppuration des voies biliaires. On note en même temps une infiltration embryonnaire plus ou moins marquée dans les espaces et fissures portes, une dilatation très prononcée des capillaires intralobulaires, et la nécrose d'un plus ou moins grand nombre de cellules hépatiques. En règle générale, cette infection biliaire s'accompagne d'hypothermie.

L'injection du proteus dans la veine porte ou dans la circulation générale donne lieu à des lésions hépatiques moins importantes, mais encore assez accusées, consistant surtout en distension extrême, quelquefois même thrombose ou rupture des vaisseaux, début d'infiltration embryonnaire périlobulaire, et dégénérescence d'un certain nombre de cellules hépatiques, soit isolément, soit par foyers. En cas d'injection dans une veine périphérique, on observe, en outre, dans les différents organes (poumons, reins, etc.) certaines altérations parmi lesquelles celles des vaisseaux, et surtout des artérioles, sont particulièrement accusées.

Le proteus peut amener la dégénérescence amyloïde du foie. Il peut également produire une endocardite. Enfin, nous l'avons vu déterminer une paraplégie, sans que l'autopsie nous ait d'ailleurs montré d'altérations médullaires appréciables.

L'action du proteus à distance du point d'inoculation n'est pas due exclusivement à ses produits solubles. Nous avons trouvé, en effet, le bacille lui-même dans le sang du cœur non seulement après inoculation intraveineuse, mais même, dans un cas, après injection dans le cholédoque. Toutefois sa capacité de diffusion paraît assez limitée. A la suite de l'inoculation intraveineuse, nous ne l'avons jamais vu passer dans la bile, même après ligature du cholédoque.

EXPLICATION DES PLANCHES VII ET VIII

Les pièces ont été fixées par le liquide de Zenker (bichromate de potasse-sublimé-sulfate de soude-acide acétique), et les coupes colorées par l'éosine-hématéine.

Fig. 1.

Foie de chien. Injection de proteus dans le cholédoque. — Au centre, canalicules biliaires à lumière obstruée par des détritus cellulaires. Çà et là, îlots de dégénérescence graisseuse. Quelques capillaires gorgés de sang.

Fig. 2.

Foie de chien. Injection de proteus dans le cholédoque. — Lobule hépatique entouré d'une zone au niveau de laquelle les trabécules sont dissociées et les cellules hépatiques en voie de nécrose plus ou moins avancée. A part quelques petits vaisseaux sanguins, on ne reconnaît plus aucun des éléments normaux des espaces et fissures portes.

Fig. 3.

Foie de lapin. Injection de proteus dans le cholédoque. — Lobules entourés de foyers de dégénérescence cellulaire et d'infiltration embryonnaire ayant chacun pour centre un ou plusieurs canalicules biliaires altérés.

Fig. 4.

Foie de lapin. Injection de proteus dans le cholédoque. — Endopéri-angiocholite. Néo-canalicules biliaires. Au voisinage, deux foyers de dégénérescence cellulaire avec infiltration embryonnaire. A droite, espace porte à tissu cellulaire lâche et comme œdématié.

Fig. 5.

Foie de lapin. Injection de proteus dans le cholédoque. — Espace porte agrandi, farci de canalicules biliaires.

Fig. 6.

Foie de lapin. Injection de proteus dans le cholédoque. — Endopéri-angiocholite d'un canalicule biliaire de calibre.

Fig. 7.

Foie de lapin.. Injection de proteus dans la veine de l'oreille. — Foyer de nécrose cellulaire, entouré d'une zone embryonnaire, puis d'une zone fibrillaire. Dans le foyer se trouve intéressé un espace porte dont on voit au centre le canalicule biliaire altéré, mais conservé. Une artériole oblitérée s'aperçoit sur un point de la périphérie.

III

ÉTUDE SUR LA LEUCOCYTOSE

DANS

L'INTOXICATION ET L'IMMUNISATION EXPÉRIMENTALES

PAR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

Par MM. Joseph NICOLAS et Paul COURMONT

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING)

Le rôle des globules blancs de la lymphe et du sang dans la protection de l'organisme contre les infections de diverses natures a été surtout étudié depuis les travaux de M. Metchnikoff et des ses élèves sur la phagocytose[1]. L'importance de la tâche qui leur est dévolue peut être soupçonnée par le fait des modifications qu'ils subissent dans leur nombre et dans leur forme au cours de diverses maladies générales infectieuses. Ainsi sans qu'on puisse spécifier comment les leucocytes interviennent, il est certain qu'on observe dans la pneumonie fibrineuse une augmentation de leur nombre, une hyperleucocytose, en proportion directe avec l'intensité de l'infection. L'absence de hyperleucocytose en pareil cas autoriserait à penser que l'organisme est privé d'un de ses moyens naturels de défense (Kikodze[2], Jaksch[3], Rieder[4], Tchistowitch[5]), et devrait faire réserver le pronostic. Toutefois il n'en est pas tou-

1. Pour l'historique général de la question, se reporter à la Thèse de Rieder, *Beitrage zur Kenntniss der Leucocytose*. Leipsig, Vogel, 1892.
2. Kikodze, *Anat. pathol. du sang, dans l'inflammat. fibrineuse des poumons*. Thèse doctorat, Saint-Pétersbourg, 1890.
3. Jaksch, *Centralb. f. Klin. med.*, 1892.
4. Rieder, *Beitrage z. Kennt. d. Leucocytose*, 1890, p. 200. Leipsig, Vogel.
5. Tchistowitch. Étude sur la suppuration. *Berl. Klin. Woch.*, 1891, p. 838.

jours ainsi, et dans certaines maladies, fièvre typhoïde, rougeole, etc., l'hyperleucocytose indiquerait plutôt une marche anormale de l'infection, et rendrait le pronostic défavorable. Cependant, aujourd'hui encore, la majorité des auteurs s'accorde à considérer les leucocytes comme des agents actifs de défense de l'organisme contre les infections, et à voir dans l'augmentation de leur nombre, dans l'hyperleucocytose en un mot, l'expression d'un processus de défense plus actif.

Le mode d'action des leucocytes dans ces cas est loin d'être encore élucidé dans tous ses détails. A côté de leur rôle phagocytaire indéniable et bien mis en relief par M. Metchnikoff et son école, il faut attribuer à ces cellules une certaine part dans l'apparition du pouvoir bactéricide des humeurs et notamment du sérum sanguin, soit qu'elles sécrètent les substances bactéricides alors qu'elles sont en pleine vie, sous une influence excitante particulière, soit qu'elles abandonnent au sérum en mourant pendant la coagulation du sang, comme le pense Metchnikoff, ces substances qu'elles ont élaborées ou accumulées dans leur protoplasma.

Mais ce n'est pas seulement vis-à-vis des micro-organismes eux-mêmes que les leucocytes vont réagir dans les infections. En effet, comme on le sait bien aujourd'hui, les phénomènes observés au cours des maladies infectieuses sont dus pour la plupart, non pas exclusivement à la seule présence des microbes dans l'intimité des tissus, mais bien en partie aux effets toxiques produits sur l'organisme par les poisons que les microbes sécrètent autour d'eux dans le milieu où ils vivent, par les toxines microbiennes. En effet, n'a-t-on pas pu reproduire le tableau symptomatique de diverses infections microbiennes en inoculant aux animaux non plus le parasite lui-même, mais seulement les substances qu'il avait élaborées dans les milieux spéciaux où on l'avait cultivé artificiellement (paralysies de la diphtérie, contractures du tétanos). En présence de tels faits, il était logique de supposer que ces mêmes toxines pouvaient agir sur les globules blancs comme sur d'autres cellules de l'organisme, intervenant peut-être dans la production des changements de forme ou de nombre des leucocytes que l'on pouvait constater au cours des infections. La

justesse de cette hypothèse fut démontrée d'une manière irréfutable par les faits de chimiotaxie que Massart et Bordet[1] ont bien mis en évidence. Mais on sait que les toxines microbiennes se rapprochent beaucoup par leurs diverses propriétés de certains poisons d'origine animale ou végétale. De là à supposer que ces dernières substances jouissent également d'une certaine action sur les leucocytes, il n'y avait qu'un pas rapidement franchi. Aussi a-t-on pu rechercher cliniquement et expérimentalement les effets sur les globules blancs du sang soit des *infections microbiennes en général* pendant leur évolution ou à leur période de déclin, pneumonie, diphtérie, etc., soit des *intoxications par les seuls produits solubles sécrétés par les microbes*, toxine diphtérique par exemple (Chatenay[2]), soit enfin des *intoxications par des toxines d'autre origine* (Chatenay).

Mais un autre problème ne devait pas tarder à surgir, véritable corrollaire des données précédentes, savoir quelles étaient les modifications des leucocytes dans le sang des *animaux immunisés ou en voie d'immunisation.*

Il est bon de jeter un coup d'œil rapide sur les résultats obtenus sur ces différents points et sur les conclusions que les divers auteurs qui s'en sont occupés précédemment ont cru pouvoir en tirer.

Si dans la pneumonie, avons-nous déjà dit[3], il paraît y avoir une augmentation du nombre des leucocytes du sang en proportion directe avec l'intensité de l'infection, au point que l'absence de leucocytose indiquerait que l'organisme est privé d'un de ses moyens de défense, nous avons vu, en revanche, que dans nombre d'autres affections, les phénomènes sont exactement inverses, et que la leucocytose indiquerait une marche anormale de l'infection et l'apparition probable de complications. Mais encore dans ces cas, la leucocytose est bien l'indice de la réaction de l'organisme vis-à-vis de l'infection, sinon de l'infection primitive (la maladie première n'ayant pas

1. Massart et Bordet, Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne. *Ann. Pasteur*, juillet 1891.

2. Chatenay, Réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales. *Th. Paris*, 1894.

3. Voir plus haut : Kikodze, etc.

déterminé l'augmentation du nombre des leucocytes), du moins des infections secondaires greffées sur la première. Ainsi, cliniquement au cours de diverses maladies infectieuses on peut constater tantôt une leucocytose augmentée, tantôt un chiffre normal de globules blancs, suivant la nature de l'infection. Nous laissons de côté pour le moment l'étude de la leucocytose au cours de la diphtérie sur laquelle nous aurons à revenir en détail plus loin.

Expérimentalement, Werigo[1], en 1892, constate que l'introduction dans le sang de cultures de diverses bactéries (B. prodigiosus, pyocyaneus, choléra des poules, tuberculose aviaire, charbon, etc.) vivantes ou tuées par la chaleur détermine une diminution immédiate très considérable du nombre des globules blancs, avec augmentation secondaire pouvant être très prononcée. La diminution est un fait constant sans exception, tandis que la leucocytose consécutive ne s'observe après les injections de bactéries (vivantes ou mortes) que dans les cas où l'animal survit à l'injection pendant un temps plus ou moins long. Nous n'insisterons pas ici sur les explications possibles de ces faits : diminution ou disparition des globules blancs dues à ce que, après avoir englobé les bactéries, ils les emportent dans les organes (foie, rate, etc.[2]), leucocytose sous la dépendance d'une excitation chimique avec production nouvelle de leucocytes dans des organes de réserve, ou multiplication des leucocytes dans le sang (Rœmer). Werigo admet en fait l'existence d'une période de leucocytose de défense dans presque toutes les infections.

Cl. Everard, Massart et Demoor[3] sont revenus l'année suivante sur cette étude des modifications des leucocytes dans l'infection, et ils y ont ajouté quelques recherches sur l'état des leucocytes dans l'immunisation. Pour ces auteurs, l'injection des cultures microbiennes vivantes ou mortes détermine, comme l'avait dit Werigo, en premier lieu l'abaissement du nombre des leucocytes circulants et surtout des leucocytes

1. Werigo, Les globules blancs comme protecteurs du sang. *Ann. Pasteur*, 1892.

2. Wyssokovitch, *Zeitsch. f. Hyg.*, B. I.

3. Cl. Everard, Demoor et Massart, Modifications des leucocytes dans l'infection et l'immunisation, *Ann. Pasteur*, 1983.

à noyaux polymorphes compacts et à protoplasma granuleux. Lorsque l'animal résiste à l'infection, la période d'hypoleucocytose est suivie d'une phase pendant laquelle les leucocytes sont très abondants, puis le sang reprend ses caractères normaux. La phase typique d'hyperleucocytose fait défaut chez les individus qui succombent à l'infection ; tantôt elle manque complètement (lorque la mort survient rapidement) ; tantôt elle est remplacée par une série d'oscillations (quand la maladie infectieuses se prolonge plus longtemps). Enfin les auteurs ont trouvé le sang de l'individu vacciné plus riche en leucocytes.

Chatenay[1], étudiant les réactions leucocytaires sous l'influence des injections de certaines toxines végétales et animales aurait observé les phénomènes suivants. La réaction leucocytaire est toujours manifeste chez les animaux inoculés avec des toxines végétales ou animales. L'inoculation d'une dose mortelle à un animal normal détermine une hypoleucocytose progressive si la mort est rapide (en vingt heures). Cette hypoleucocytose est suivie d'hyperleucocytose dans les cas où la mort est plus lente. Des oscillations dans le nombre des leucocytes indiquent une intoxication grave. Si l'animal en expérience a été préalablement vacciné, la dose mortelle produit une réaction variable, pas de modifications, ou hyperleucocytose légère suivant le degré plus ou moins marqué de son immunisation. Enfin chez le sujet en cours de vaccination, on observe une hyperleucocytose progressive qui s'atténue lentement.

En somme, on pourrait synthétiser les opinions des divers auteurs précédents à peu près identiques entre elles, soit pour les infections, soit pour les intoxications en général, en disant que les variations dans le nombre des leucocytes peuvent constituer un véritable baromètre de la résistance et de la défense de l'organisme : l'*hyperleucocytose* progressive et régulière indique une résistance suffisante du sujet et comporte un pronostic favorable ; l'*hypoleucocytose* progressive est au contraire l'indice d'une résistance nulle, le pronostic

1. Chatenay, *loc. cit.*

est défavorable et la mort rapide; les *oscillations* dans le chiffre des leucocytes dénotent une résistance de l'organisme mais insuffisante, la mort survient encore mais avec plus de lenteur.

Achalme[1] adopte la même manière de voir : « Leur disparition (des leucocytes) momentanée du sang donne lieu à l'hypoleucocytose augmentant jusqu'à la mort si l'organisme est vaincu, mais bientôt remplacée s'il est vainqueur par une hyperleucocytose plus ou moins marquée. »

Nous venons de résumer les divers travaux sur les modifications leucocytaires sous l'influence des différentes infections ou intoxications ; nous abordons maintenant ce qui fait plus directement l'objet de ce mémoire, les variations du nombre des leucocytes dans l'*infection* et l'*intoxication diphtériques*.

La diphtérie a été l'objet d'études particulièrement intéressantes en ce qui concerne les variations du nombre des leucocytes dans le sang au cours de l'infection ou de l'intoxication, suivant que l'animal résistait ou non à cette infection ou à cette intoxication, et suivant qu'il était ou non en état d'immunité. Cependant, on n'a pas, croyons-nous, recherché les modifications du nombre des leucocytes qu'il pourrait être donné d'observer pendant la longue période de temps nécessaire pour l'immunisation, la vaccination d'un animal, d'un cheval par exemple, contre le bacille de Löffler ou ses toxines.

Les premiers auteurs qui aient étudié, à un point de vue purement clinique d'abord, la leucocytose dans la diphtérie, Bouchut et Dubrisay, Cuffer, Lécorché et Talamon, Binaut, etc., ne sont arrivés qu'à des résultats contradictoires. Gilbert[2], dans 32 cas de diphtérie, a pratiqué 58 numérations de globules blancs. 15 fois il s'agissait de cas simples dont 6 se sont terminés par la guérison et 9 par la mort. Dans les 6 cas simples guéris les chiffres de leucocytes étaient les sui-

1. Achalme, Immunité dans les maladies infectieuses, p. 69. — *Bibl. Charcot-Debove.*

2. Gilbert, Seméiologie du sang. — *Traité de Médecine Charcot-Bouchard*, t. II, p. 485

vants: 12 000, 14 000, 15 000, 11 000, 10 000, 14 000. Les 9 cas mortels peuvent être classés en deux séries: 1° 3 cas trachéotomisés ont donné les chiffres de 11 000, 7 000, 10 000; 2° 6 autres cas ont donné comme nombre : 13 000, 16 000, 7 000, 12 000, 17 000, 6 000. Dans 7 cas compliqués de suppuration, érysipèle, rougeole, etc., le nombre des leucocytes s'est notablement élevé : 19 000, 20 000, 17 000, 13 000, 25 000, 31 000, 31 000. De ces faits, Gilbert conclut qu'au cours de la diphtérie, on observe une leucocytose légère, inconstante, non en rapport avec la gravité de l'affection, car elle peut manquer dans les cas mortels, et qui par conséquent ne comporte pas de signification diagnostique ni pronostique. Ces numérations montrent en outre que des causes diverses intercurrentes ont une action manifeste sur la leucocytose et qu'elles peuvent augmenter considérablement le nombre des leucocytes, d'où la nécessité pour apprécier le rôle joué par la diphtérie dans la production d'une leucocytose de dégager les faits simples des faits complexes.

Plus récemment Gabritchewsky [1], un élève de Metchnikoff, a étudié la leucocytose chez des enfants atteints de diphtérie, et sur des lapins inoculés avec des cultures de bacilles de Löffler. Pour les enfants, dans 8 cas, suivis de guérison après des injections de sérum antidiphtérique, l'auteur constate que le nombre des leucocytes augmente au début de la maladie, oscillant entre 11 450 et 25 000, pour s'abaisser ensuite progressivement jusqu'à la normale ; il observe la même diminution progressive de la leucocytose dans deux cas non serothérapiés et cependant suivis de guérison. Le nombre des leucocytes, lorsqu'il est revenu à la normale, oscillerait, d'après l'auteur, entre 9 200 et 15 000. Trois cas à issue mortelle ont présenté une leucocytose considérable, de 29 500 à 43 000 globules blancs par millimètre cube. Dans un autre cas, chez un malade trachéotomisé à l'agonie, en asphyxie, une élévation brusque du nombre des leucocytes de 12 500 à 37 000 en cinq heures a cependant été suivie de guérison.

1. Gabrichtewsky, Leucocytose dans la diphtérie. — *Annales Pasteur*, 1894.

Il semblerait donc que les enfants atteints de diphtérie présentent une hyperleucocytose légère suivie d'un prompt retour à la normale, ou une leucocytose normale, dans les cas favorables. Une hyperleucocytose progressive et très élevée serait au contraire d'un pronostic fâcheux.

Mais ne se contentant pas de ces résultats cliniques, Gabritchewsky a recherché les effets sur la leucocytose des injections de cultures de bacilles de Löffler avec ou sans injections de sérum antidiphtérique.

Deux lapins ayant reçu un demi-centimètre cube de culture de bacilles diphtériques meurent l'un en trois jours avec une élévation progressive du nombre des leucocytes de 9 100 à 36 600, l'autre en trois jours également avec un nombre de leucocytes s'élevant progressivement de 9 000 à 26 600 au bout de quarante-huit heures pour retomber à 20 000 au moment de la mort. Chez deux autres lapins ayant reçu 0 cc. 5 de sérum, l'un une seule fois, sept heures après l'inoculation, l'autre deux fois, sept heures et trois jours après l'inoculation, la leucocytose a été manifeste avec un maximum de 35 000 globules blancs, le troisième jour, jour de la mort pour le premier, de 22 900 le cinquième jour, également jour de la mort, pour l'autre. Enfin, trois lapins, ayant reçu dans les mêmes conditions une et deux injections de sérum après l'inoculation virulente, ont survécu après avoir présenté une augmentation du nombre des leucocytes s'élevant seulement au chiffre de 17 500, 15 000 et 19 000.

En somme, encore dans ces expériences, les inoculations suivies de mort, chez des lapins immunisés ou non, paraissent produire une hyperleucocytose très marquée, beaucoup plus intense que chez les animaux qui résistent.

Donc, l'ensemble des résultats obtenus par Gabritchewsky peut se résumer en ces deux formules : hyperleucocytose progressive et très élevée dans les cas mortels, hyperleucocytose légère suivie d'un prompt retour à la normale ou leucocytose nulle dans ceux suivis de guérison.

Chatenay étudie les réactions leucocytaires produites chez des animaux vaccinés ou non, par des inoculations, non plus de cultures entières de bacilles de Löffler, mais de

cultures filtrées sur porcelaine, de *toxines diphtériques*. Trois lapins neutres sont inoculés avec ces toxines. Un premier lapin qui a reçu 1/4 cc. de toxine meurt en onze jours avec des oscillations dans le nombre des leucocytes variant de 3 000 à 13 500. Un deuxième lapin avec 1/2 cc. de toxine meurt en quatre jours, en présentant le premier jour une hypoleucocytose manifeste, et les jours suivants des oscillations entre 3 500 et 15 000. Un troisième lapin par l'injection de 2 cc. de toxine meurt en trente-deux heures avec de légères oscillations (3 500 à 9 000) suivies d'une hypoleucocytose progressive, tombant jusqu'à 2 000 globules blancs. Un cobaye qui avait reçu 3 cc. de toxine a eu de l'hypoleucocytose suivie d'hyperleucocytose, mais il n'a pas été surveillé jusqu'à la mort. Enfin, chez un dernier lapin, *préalablement vacciné*, une dose mortelle de 1/2 cc. de toxine détermine une augmentation progressive des leucocytes de 5 000 à 8 000.

Ces variations obtenues par Chatenay n'ont rien de constant. On voit l'intoxication lente s'accompagner d'oscillation dans le nombre des leucocytes (3 000 à 13 800). L'intoxication moyennement rapide détermine une hypoleucocytose au début suivie bientôt d'oscillations (3 500 à 14 000); enfin l'intoxication rapide produit après des oscillations une hypoleucocytose progressive. Ces divers résultats ne conduisent guère à des conclusions bien précises.

Ils méritent cependant d'attirer l'attention au début de notre travail, car Chatenay est le seul auteur qui ait employé comme nous les toxines diphtériques pour étudier les variations de la leucocytose. Nous devons déclarer cependant dès maintenant que nos résultats sont loin de concorder avec ceux obtenus par Chatenay. C'est ainsi que, dans les cas d'intoxication avec des doses mortelles, nous n'avons constaté ni oscillations, ni hypoleucocytose, mais au contraire soit l'absence de modifications notables dans le nombre des leucocytes, soit une hyperleucocytose légère, soit une hyperleucocytose très intense. D'ailleurs le travail de Chatenay n'est pas sans mériter quelque critique, au moins en ce qui con-

1. CHATENAY. Réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales. — *Thèse de Paris*, 1894.

cerne la diphtérie. En effet, l'auteur tire ses conclusions d'expériences faites seulement sur un très petit nombre d'animaux et alors que les résultats obtenus diffèrent pour chacun d'eux. D'autre part, on peut reprocher à l'expérimentateur de n'avoir pas pratiqué, en même temps que les numérations des leucocytes chez les lapins intoxiqués, des numérations simultanées et en même nombre chez les lapins neutres ou normaux, qui lui auraient permis de voir, comme nous avons pu nous en rendre compte nous-mêmes qu'il ne fallait attacher qu'une importance fort minime aux faibles variations dans le nombre des leucocytes, ces faibles variations pouvant s'observer aussi bien sur les lapins normaux témoins que sur les lapins intoxiqués.

Le long exposé historique que nous venons de faire n'est pas sans laisser dans une assez grande perplexité au sujet de l'action produite sur le nombre de leucocytes du sang par l'infection ou l'intoxication diphtérique; il était donc intéressant de reprendre cette étude, c'est ce que nous avons cherché à faire, du moins partiellement, en ce qui concerne les effets sur les globules blancs du sang, des injections de toxine diphtérique, administrée soit à doses rapidement ou lentement mortelles chez le lapin, soit à doses très faibles et longtemps répétées jusqu'à l'immunisation complète chez le cheval.

Notre travail comprendra donc trois parties :

1° Leucocytose dans les intoxications rapides par doses massives de toxine chez le lapin ;

2° Leucocytose dans les intoxications lentes par doses faibles uniques ou répétées de toxine chez le lapin ;

3° Leucocytose dans le cours de l'immunisation contre la diphtérie, par des injections de doses faibles, répétées et de toxine diphtérique chez le cheval.

Mais auparavant, nous dirons quelques mots de la leucocytose normale du cheval et du lapin, de ses variations et de l'importance qu'il faut leur attribuer pour juger sainement des résultats obtenus après les injections de toxines.

I

TECHNIQUE. — VARIATIONS NORMALES OU ACCIDENTELLES DE LA LEUCOCYTOSE CHEZ LE CHEVAL ET LE LAPIN

Les détails qui vont suivre sont de la plus haute importance pour la discussion des conclusions auxquelles nous sommes arrivés. Celles-ci ne peuvent avoir de valeur qu'après élimination soigneuse des causes d'erreur possibles, qu'avec l'indication exacte de la technique et des procédés employés permettant seule de comparer nos résultats avec ceux des différents expérimentateurs.

Nous occupant uniquement des variations du *nombre* des leucocytes, nous avons éliminé les divers procédés colorimétriques de numération des globules blancs avec ou sans conservation des globules rouges, pour employer dans toute la série de nos expériences le *procédé Thomas-Zeiss* si répandu en Allemagne[1].

Le liquide de dilution du sang a la formule suivante :

Eau	100 grammes.
Chlorure de sodium.	0 gr. 75
Acide acétique	0 gr. 50

Il dissout les globules rouges et ne laisse en évidence que les leucocytes qu'il est dès lors très facile de dénombrer avec le compte-globules de Malassez.

Les animaux auxquels nous nous sommes adressés sont le cheval et le lapin.

Chez le cheval le sang a toujours été recueilli par piqûre de la lèvre inférieure, chez le lapin par piqûre des veinules de l'oreille.

Les variations de la leucocytose, normales ou accidentelles, que nous avons constatées chez ces animaux avant de les inoculer méritent toute notre attention.

Chez le cheval, les très nombreuses numérations que nous avons faites avec le sang de l'animal sain (30 environ

1. *R. R. v. Limbeck*, Grundriss einer Klinischen Pathologie des Blutes, p. 30 (Iéna, 1892).

réparties sur 5 animaux) nous ont fait admettre 7000 leucocytes par millimètre cube comme moyenne du chiffre normal. Mais, pour des causes physiologiques ou purement accidentelles, le nombre des leucocytes peut s'éloigner considérablement de cette moyenne; chez certains animaux la normale est 6000, chez d'autres 10 000; chez un même animal on constate d'un jour à l'autre des variations de 4 000 à 10 000; aussi ne considérons-nous jamais les variations comprises entre ces chiffres comme des variations anormales, pathologiques.

Chez les lapins, les variations, normales en apparence, paraissent encore plus considérables, mais ici intervient une cause d'erreur importante et dont les auteurs qui ont employé cet animal n'ont peut-être pas toujours suffisamment tenu compte.

L'oreille du lapin est, pour des causes minimes, le théâtre de phénomènes vaso-moteurs considérables; la simple piqûre de cet organe, les pressions exercées à son niveau, les seules variations de température suffisent à modifier la rapidité de sa circulation veineuse et par conséquent la proportion de leucocytes qu'on peut y recueillir. De plus, les piqûres répétées occasionnent au niveau de l'oreille du lapin de petites thromboses, de véritables processus inflammatoires qui modifient la circulation leucocytaire et faussent dans une certaine mesure les résultats obtenus.

Selon le nombre des piqûres préalables, selon le point où se fait la prise de sang, les chiffres varient dans des proportions incroyables.

Voici quelques exemples de ce que nous avançons:

Chiffres de la leucocytose normale chez 13 lapins sains, à la première numération.

1er	3000	8e.	6800
2e.	4300	9e.	8000
3e.	6400	10e.	6400
4e.	8000	11e	11 200
5e.	6400	12e	5600
6e.	6800	13e	10 000
7e.	8800		

Ce tableau montre déjà que la leucocytose normale de l'oreille du lapin peut varier de 3000 à 11 200, lors même qu'il s'agit d'une première prise de sang.

La moyenne de tous ces chiffres nous donne la normale de 7000 leucocytes par millimètre cube de sang pris au niveau de l'oreille.

Voici maintenant les variations de la leucocytose chez un même lapin, pendant 5 jours :

19	mars,	oreille D	6 800
21	—	—	8 800
23	—	—	10 800
24	—	oreille G	12 400
27	—	—	8 800

On voit par là que chez un même animal la leucocytose peut varier de 6 800 à 12 400 en quelques jours sans cause connue, sans même qu'on puisse invoquer le traumatisme de l'oreille, puisque c'est l'oreille gauche piquée pour la première fois le 24 mars qui donne le chiffre le plus élevé.

Quant à l'influence sur la leucocytose du traumatisme léger exercé sur l'oreille du lapin par les piqûres, elle est indéniable.

Nous avons observé chez un lapin neutre[1] dont la numération des leucocytes était faite tous les jours ou tous les deux jours des variations entre 3600 et 23 000 ; sur le même animal nous nous sommes rendus compte des différences du nombre des leucocytes fourni par l'une ou par l'autre oreille, différences variant du simple au double dans certains cas, lorsqu'une de ces oreilles était intacte et l'autre déjà traumatisée.

Enfin lorsque nous obtenions par la piqûre du bout de l'oreille des chiffres anormalement élevés (14 000, 23000, 17 000), nous avons constaté que ce fait était bien dû à une variation *locale* et non générale de la leucocytose en comparant le nombre des leucocytes à la base d'une oreille dans les veines efférentes et dans les veinules de la pointe. Cette double numération faite à quelques instants d'intervalle nous donnait régulièrement un chiffre très faible pour les veines

1. Voir Intoxication rapide. — Expérience III. — Lapin témoin.

de la base de l'oreille lorsque celui des veinules de la pointe était très élevé. L'arrêt des leucocytes à la pointe prouvée par l'hyperleucocytose locale en ce point se traduisait par une hypoleucocytose inverse des grosses veines efférentes.

On voit donc qu'il est très délicat de juger de la leucocytose générale du lapin par l'étude des chiffres donnés par le sang de l'oreille.

Les variations locales de la leucocytose en ce point s'ajoutent aux variations de la leucocytose générale; il est nécessaire de tenir compte de ces causes d'erreur dans l'appréciation des résultats. Aussi avons-nous le plus souvent et lorsqu'il était nécessaire calculé le nombre des globules blancs, parallèlement et dans les mêmes conditions chez des lapins inoculés et chez des lapins témoins, soumettant les uns et les autres aux mêmes accidents locaux et aux mêmes variations de température. Cela nous a permis plus d'une fois d'éliminer des résultats que nous aurions sans ce fait considérés comme des manifestations de la leucocytose générale alors qu'il n'en était rien.

On verra dans la suite de nos expériences que nous n'avons pas tenu compte des variations peu étendues de la leucocytose (au-dessous de 15 000) lorsque les piqûres répétées de l'oreille entraînaient la cause d'erreur que nous venons de signaler.

En résumé, le nombre moyen des leucocytes est de 7000 soit chez le cheval, soit chez le lapin.

Chez ces deux animaux, le lapin surtout, la leucocytose peut varier normalement entre 4000 et 10000 ou 12000; les variations survenues chez nos animaux entre ces limites après les inoculations seront donc considérées comme insignifiantes, à moins qu'elles ne présentent une constance ou une régularité spéciale.

Chez le lapin, les traumatismes légers, tels que les piqûres nécessitées par la prise du sang, déterminent au niveau de l'oreille des variations considérables de la leucocytose locale. Il faudra tenir compte de ces variations dans l'appréciation des résultats, surtout lorsque les piqûres seront répétées fréquemment.

II

INTOXICATION PAR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

1. — *Variation du nombre des leucocytes chez le lapin dans l'intoxication rapidement mortelle par inoculation de doses massives de toxine.*

Lorsqu'on tue en quelques heures le lapin par des doses massives de toxine diphtérique, on obtient des résultats d'une régularité et d'une constance remarquable à partir d'une certaine dose. Nous devons analyser d'abord ces phénomènes pour examiner ensuite si les variations de la leucocytose présentent avec eux quelque corrélation. Les doses de toxine injectée ont varié entre 1/2 cc. et 2 cc. 1/2 pour 1 kilogramme de lapin.

Un premier fait curieux est la durée assez constante de la survie chez tous nos animaux. Que la quantité de toxine injectée soit 1/2 cc. ou 2 cc. 1/2, la mort de l'animal survient au bout de vingt-six heures au plus tôt, de vingt-sept heures et demie au plus tard. Pendant les vingt ou vingt-deux premières heures, l'animal ne présente extérieurement que des troubles morbides peu accusés, sauf la dyspnée qui s'établit progressivement; celle-ci augmente pendant les dernières heures où l'animal paraît très abattu. Il reste étendu sur le flanc et finit par mourir sans grande réaction extérieure.

Les modifications de la température sont également des plus constantes. Elles ont été observées dans tous leurs détails avant nous par J. Courmont et Doyon [1] chez le chien, le lapin, le cobaye. « La température, disent ces auteurs, s'élève aussitôt après l'injection, atteint son maximum vers la sixième heure et reste stationnaire jusque vers la quinzième heure environ. L'abaissement se produit alors brusquement pour s'accentuer jusqu'à la mort, qui survient avec une température rectale de 25° à 30°. »

Mort en vingt-six ou vingt-sept heures, hyperthermie, puis hypothermie finale, voilà des phénomènes absolument con-

1. Sur quelques symptômes de l'intoxication diphtérique expérimentale, par MM. J. Courmont et M. Doyon (*Soc. de biol.*, 2 février 1895).

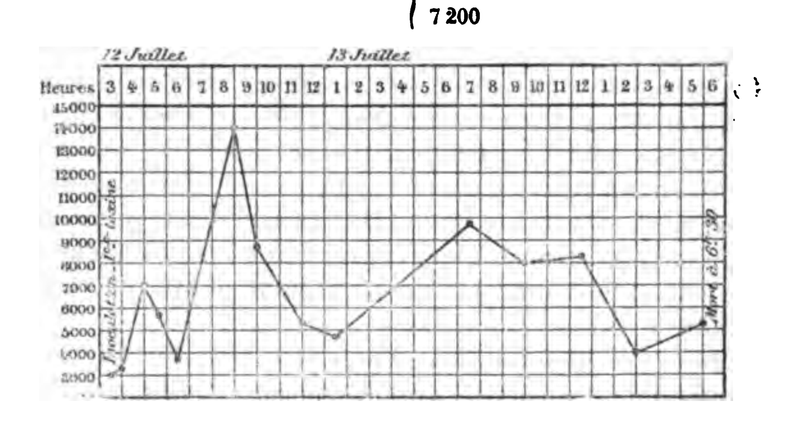
stants, dans l'intoxication diphtérique rapide. La marche de la leucocytose est loin d'avoir une régularité pareille, et ne semble pas présenter de parallélisme avec eux.

L'exposé des expériences qui suivent et des tracés qui les accompagnent permet de s'en rendre compte.

Exp. I (voir tracé n° 1). — 12 *juillet* 1895. — Un lapin de 1800 gr. reçoit à 3 heures de l'après-midi 1 *cent. cube de toxine diphtérique* dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Nombre des leucocytes *avant l'injection*		3 200
3 h.	*Injection*	
3 h. 45	*Leucocytes*	3 200
4 h. 30	—	7 000
5 h. 15	—	5 800
6 h.	—	3 700
8 h. 30	—	14 000
9 h. 30	—	8 800
11 h. 30	—	5 200
13 *juillet*, 1 h. matin.		4 800
7 h.	—	9 600
9 h. 30	—	8 000
12 h.	—	8 200
2 h. 30	—	4 000
5 h. 30	—	5 200
6 h. 30	Mort du lapin	»

Trois lapins pris comme témoins ont donné comme nombre de leucocytes à l'état normal : { 3 600, 4 800, 7 200 }

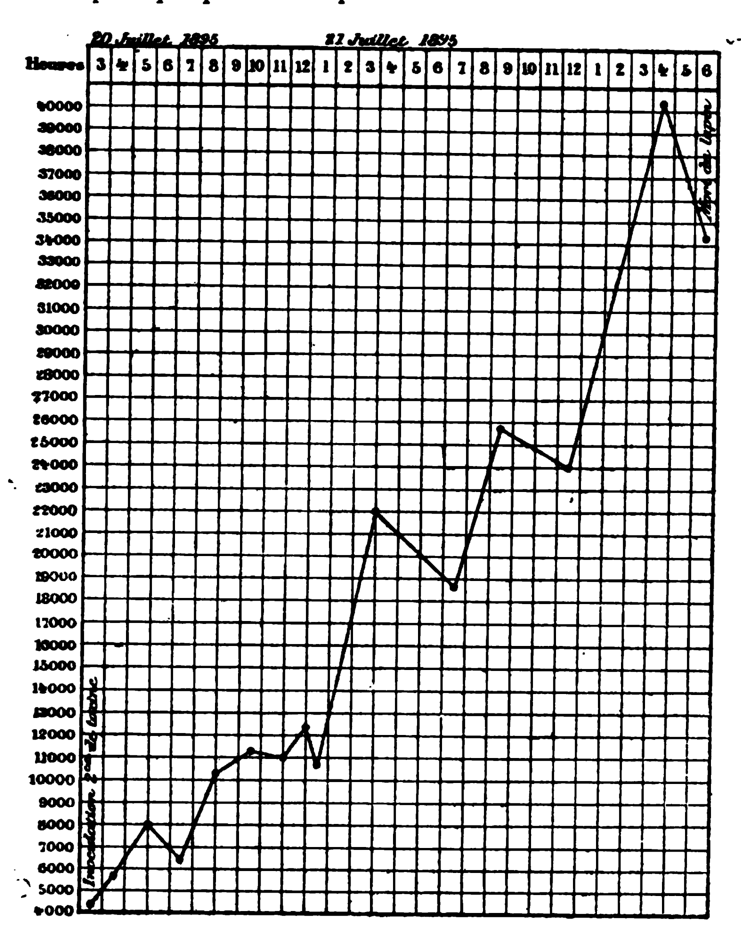


Tracé n° 1. — *Lapin*. — Intoxication rapide. — Courbe de la leucocytose après l'injection de 1 cc. de toxine sous la peau.

En résumé : Mort en vingt-sept heures et demie avec 1 cc. de toxine;

Maximum de la leucocytose: 14 000, cinq heures après l'injection.

EXP. II. (voir tracé n° 2). — 20 *juillet* 1895. — Un lapin reçoit à 3 heures de l'après-midi dans le tissu cellulaire sous-cutané **2** *cc. de la même toxine diphtérique* que dans l'expérience I.



TRACÉ N° 2. — *Lapin.* — Intoxication rapide. — Courbe de la leucocytose après l'injection de 2 cc. de toxine sous la peau.

Numération des leucocytes avant l'injection. . . .		4 300
3 h.	*Injection.*	
4 h. 45	Leucocytes.	5 600
5 h. 30	—	8 000
7 h.	—	6 400
8 h. 30	—	10 200
10 h.	—	11 200
11 h. 30	—	11 000
21 *juillet* 12 h. 30	—	12 200
1 h.	—	10 800
3 h. 30	—	22 000
7 h.	—	18 600
9 h.	—	25 600
12 h.	—	24 000
4 h. 50	—	40 400
6 h.	—	34 400
6 h. 30	Mort du lapin.	

En résumé : Mort en vingt-sept heures et demie avec 2 *cc. de toxine.*

Hyperleucocytose progressive, très élevée, à maximum vingt-cinq heures et demie après l'injection et deux heures avant la mort (40 400).

Exp. III (voir tracé n° 3). — 27 *décembre* 1895. — Dans cette expérience, nous avons pris un lapin témoin dont les leucocytes ont été comptés parallèlement à ceux du lapin inoculé, et la numération a été faite chez tous deux plusieurs jours avant l'injection.

	Lapin inoculé.		Lapin témoin.	
	Poids. . . .	2 350 gr.	Poids.	2 700 gr.
	Leucocytes. .	6 400 (O.G) (1).		10 000 (O.G)
2 *janvier.*	— . .	8 400 (O.G).		14 400 / 12 400 (O.D)
			Ces deux numérations ont été faites à quelques minutes d'intervalle par piqûre au bout de l'oreille droite (O.D).	
3	—	Pas de numération. .	Trois numérations ont été faites	
			1° Au bout d'O.G. . .	23 000
			2° A la base d'O.G . .	3 600
			3° A l'oreille D. . . .	10 000

(1) O.G. O.D, indiquent l'oreille (gauche ou droite) sur laquelle on a recueilli le sang.

8 *janvier*. Pas de numération. .	Trois numérations encore :	
	1° Au bout d'O.G. . .	5 500
	2° Au bout d'O.G . . .	7 600
	3° A l'oreille D. . . .	6 000
9 — Pas de numération. .	Trois numérations encore :	
	1° A l'O.G au sommet, près des points précédemment piqués..	14 400
	2° A la base d'O.G. . .	5 800
	3° A la base d'O.D. . .	6 800
17 *janv.* Au sommet de l'O.D. 6400	Au sommet d'O.D. . .	3 200
11 h. 30. *Injection de 2 cc. de la même toxine* sous la peau du dos. . .	Pas d'inoculation.. .	»
1 h. 30. Leucocytes. 4 400 (O.D)	. . . .	6 400 (O.D)
6 h. — . 9 000 (O.G)	. . . .	4 000 (O.G)
9 h. — . 6 600 (O.G)	. . . .	12 000 (O.G)
12 h. — . 7000 (O.D)	. . . .	17 000 (O.D)
18 *janv.* 9 h. — . 14 000 (O.G)	. . . .	7 000 (O.G)
2 h. — . 10 000 (O.G)	. . . .	13 000 (O.G) 5 600 (O.D)
2. h. 30 Mort de ce lapin.		

En résumé : Mort en vingt-sept heures avec 2 *cc. de toxine.*

Pas d'hyperleucocytose notable chez le lapin inoculé. Au contraire, la marche de la leucocytose chez le témoin soit avant, soit après l'injection, montre les trois faits suivants :

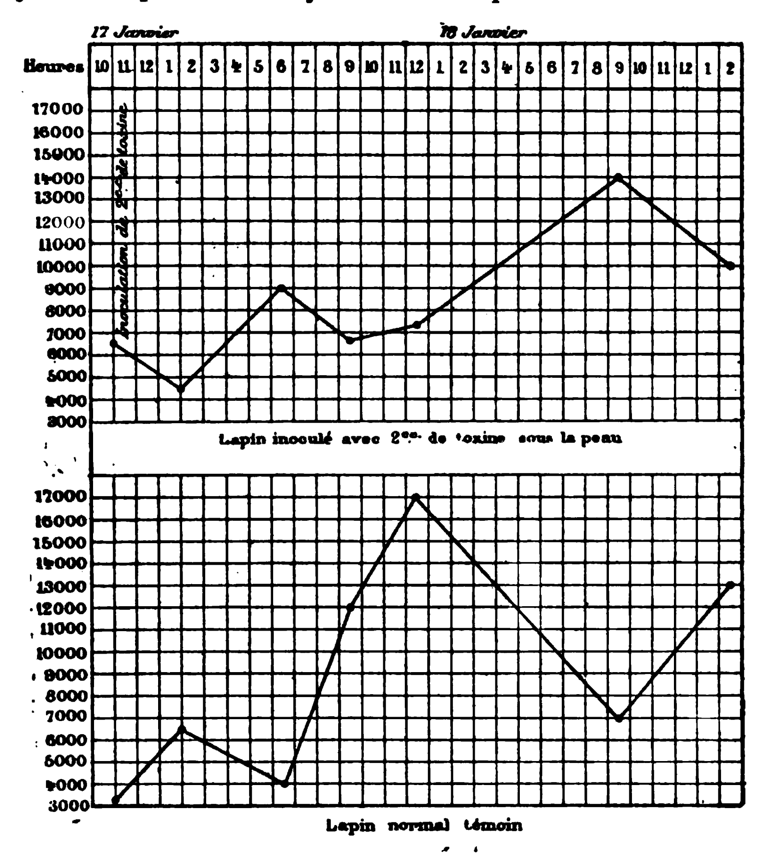
1° Sous l'influence de piqûres répétées, le nombre des leucocytes peut varier dans l'oreille d'un lapin normal de 3 200 à 23 000.

2° Le nombre des leucocytes varie sensiblement avec le point de l'oreille que l'on pique ; à la base, les chiffres ont toujours été inférieurs à ceux obtenus au bout de l'oreille. Ce fait est probablement sous la dépendance de la rapidité de la circulation plus aisée à la base de l'oreille qu'à la pointe piquée plusieurs fois et siège de petites thromboses ;

3° Fait d'apparence paradoxale, la leucocytose a été beaucoup plus élevée chez le lapin témoin que chez le lapin inoculé, ce qui semble démontrer que les faibles variations de quelques milliers seulement dans le nombre des leucocytes doivent être considérées comme purement accidentelles.

C'est pour toutes ces raisons, et les prévoyant d'avance, que dans cette expérience et les suivantes nous avons tou-

jours compté les leucocytes chez des lapins témoins en même



TRACÉ N° 3. — *Lapin.* — Intoxication rapide. — Courbes comparatives du nombre des leucocytes comptés simultanément sur un animal intoxiqué et sur un animal normal.

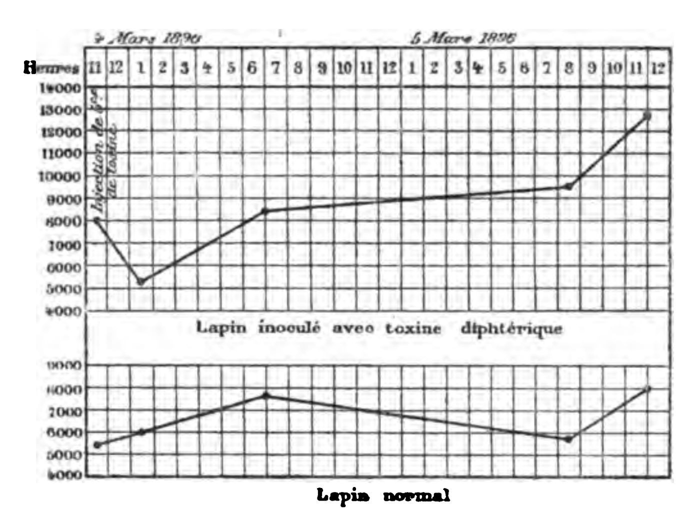
temps que chez des lapins inoculés, et dans des points de l'oreille absolument symétriques.

EXP. IV (voir tracé n° 4). — *4 mars* 1896.

	LAPIN INOCULÉ.	LAPIN TÉMOIN.
Poids.	2 200	2 000
Leucocytes.	8 000 (O.D)	5600 (O.D)
11 h. 15 *Injection de* 5 *cc. de toxine diphtérique.*		
1 h. 15.	5 200 (O.G)	6 000 (O.G)
6 h. 30.	8 300 (O.D)	7 600 (O.D)
5 *mars.* 8 h.	9 600 (O.G)	5 600 (O.G)
11 h. 30.	12 800 (O.D)	8 000 (O.D)

1 h. Mort du lapin.

En résumé : Mort en vingt-six heures avec 5 *cc. de toxine.* Légère élévation du nombre des leucocytes, sans grande



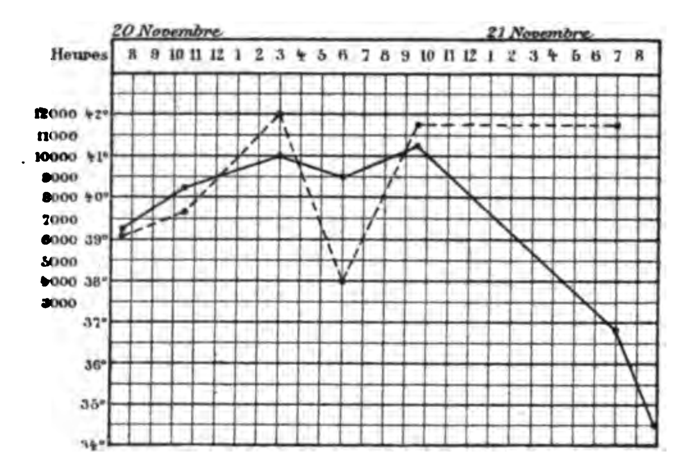
TRACÉ N° 4. — *Lapins.* — Intoxication rapide. — Courbes comparatives du nombre des leucocytes chez un animal intoxiqué et chez un animal normal.

signification, puisque le chiffre maximum est seulement de 4 000 au-dessus de la normale.

EXP. V (voir tracé n° 5). — 1 lapin, poids 2 300.

	LEUCOCYTES.	TEMPÉRATURE.
20 *novembre* 1896.		
Avant l'injection.	6 400	39°,4
7 h. 30. *Inj. sous-cutanée de 2 cc. toxine.*		
10 h. 30.	7 200 (O.D)	40°,1
3 h.	12 000 (O.G)	41°
6 h.	4 000 (O.D)	40°,5
9 h. 30..	11 200 (O.G)	41°,1
21 *novembre.* — 7 h. 15.	11 200 (O.D)	36°,8
9 h. 15 impossible de numérer (la circulation ne se fait plus)..		34°,4
9 h. 35 Mort du lapin.		

En résumé: Mort en vingt-six heures avec 2 *cc. de toxine*;



TRACÉ N° 5. — *Lapin.* — Intoxication rapide — avec 2 cc. de toxine.
Traits pleins = courbe de la température.
— pointillés = — — leucocytose.

Hyperthermie, puis hypothermie classique, variation faible et insignifiante de la leucocytose.

EXP. VI. — 10 *décembre* 1896. — 1 lapin (poids 2k,500) reçoit à 5 h. du soir 3 *cc. de toxine* sous la peau.

		LEUCOCYTES.	TEMPÉRATURE.
11 *décembre*. —	3 h.	. . . .	35°
—	6 h.	89000 (chiffre obtenu deux fois à chaque oreille). . .	35°

En résumé: Mort en vingt-sept heures avec 3 *cc. de toxine*;
Hypothermie classique.

Hyperleucocytose énorme qu'on ne peut mettre sur le compte des piqûres répétées, puisqu'il n'y en a eu qu'une seule.

Si nous résumons cette série de six expériences, nous pouvons mettre en évidence les faits suivants:

1° La dose de toxine que nous avons injectée est à partir de 1 cc. sans importance quant aux variations de la leucocytose et de la température; ces variations en sont absolument

indépendantes. De même la mort de l'animal survient en un temps rigoureusement le même (variant de 26 heures et demie à 27 heures et demie) que la dose soit 1 ou 5 cc. (Fait important bien mis en lumière, surtout pour la toxine tétanique, mais aussi pour la toxine diphtérique, par J. Courmont et Doyon).

2° *Dans quatre expériences la leucocytose n'a pas été sensiblement influencée* par l'intoxication; les chiffres ont varié irrégulièrement de 3 000 à 14 000. Nous ne tenons pas compte de ces variations et des légères élévations du nombre des leucocytes; elles peuvent être mises sur le compte de la répétition des piqûres de l'oreille ou de toute autre cause accidentelle. Des variations au moins aussi marquées ont été observées chez les témoins (voir l'exp. III) sans qu'on ait à invoquer l'intoxication.

Dans deux expériences seulement la leucocytose a atteint des chiffres extrêmement élevés (4 000 dans exp. II, et 89 000 dans exp. VI). Dans l'expérience VI notamment, on ne peut invoquer d'autre cause que l'intoxication, les piqûres de l'oreille n'ayant pas été répétées. Lorsque cette hyperleucocytose se produit, son maximum se présente peu de temps avant la mort.

3° Quelles que soient les variations de la leucocytose, il n'y a pas de relation bien marquée entre celle-ci et la température. Tandis que la température suit une courbe absolument régulière (hyperthermie, puis hypothermie finale, comme l'ont montré J. Courmont et Doyon), la leucocytose suit une marche très irrégulière par rapport à la première, qu'il y ait hyperleucocytose ou non (voir les exp. V et VI).

Le tracé 5 qui reproduit les variations inverses de la température et de la leucocytose dans l'expérience V (page 757) est absolument schématique à ce point de vue.

L'intoxication massive diphtérique produit donc chez le lapin des réactions leucocytaires très inconstantes, tantôt une hyperleucocytose insignifiante, tantôt une hyperleucocytose énorme et progressive jusqu'à la mort. Il semble que tantôt (le plus souvent) l'organisme sidéré par le poison

ne peut plus réagir au point de vue leucocytaire ou ne réagit que d'une manière à peine appréciable, tantôt au contraire et c'est le cas une fois sur trois, sa réaction leucocytaire se fait sans peine, et l'on voit les globules blancs atteindre les chiffres énormes de 40 000, 89 000. Quoi qu'il en soit, ces extrêmes traduisent une atteinte très profonde de l'organisme et telle que, ou bien cet organisme est devenu incapable de réagir, ou bien il est rendu inapte à régler sa réaction qui dépasse alors toute limite.

II. — *Variations du nombre des leucocytes chez le lapin dans l'intoxication diphtérique lente* (*doses faibles et répétées*).

Dans cette série d'expériences comprenant sept animaux, les effets de l'intoxication générale sont quelque peu différents de ceux de l'intoxication massive. En fragmentant les doses injectées on laisse se produire librement les variations individuelles au point de vue de la résistance, de la durée de survie et des différents phénomènes morbides; on est mieux placé par conséquent pour observer les réactions leucocytaires, leurs variations et leurs rapports avec les phénomènes d'intoxication.

Quels sont les effets généraux de cette intoxication à faibles doses? La mort de l'animal est plus ou moins rapide selon la susceptibilité individuelle; même avec des doses très faibles, certains lapins meurent parfois en quelques jours (6 jours dans l'expérience VIII où le lapin A ne reçoit que des doses de 1/40 de cc. par kilogramme et à deux reprises seulement), tandis que d'autres résistent bien plus longtemps aux mêmes doses. Il était intéressant de voir le rôle de la leucocytose dans la survie et la résistance comparées de ces animaux. Au point de vue de la température, chaque injection a toujours produit une hyperthermie marquée (sauf dans un cas, exp. IX); cette période fébrile n'a jamais été suivie de la période d'hypothermie finale observée dans l'intoxication massive; la mort, surtout après une longue survie, est survenue généralement avec des phénomènes de paralysie périphérique et un amaigrissement excessif, mais

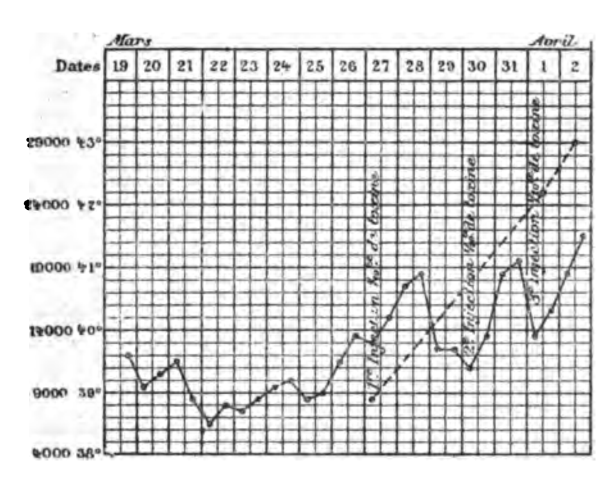
sans abaissement final de la température. Voici maintenant l'exposé de nos expériences avec des courbes comparatives des variations thermique et leucocytaire.

Exp. VII (voir tracé n° 6). — 19 *mars* 1896. — Un lapin pesant 2 500 grammes.

	Numération des leucocytes.. . . .	6 800 (O.D) T° . .	39°,5
21 *mars*.	— Leucocytes.	8 800 (O.D) T° . .	39°,5 m. 30°,9 s.
23 —	—	10 800 (O.D) T° . .	38°,7 m. 38°,9 s.
24 —	—	12 400 (O.G) T° . .	39°,1 m. 39°,2 s.
27 —	—	8 800 (O.G) T° . .	39°,8 m. 40°,1 s.

1re *injection sous-cutanée de 1/20 de cc. de toxine diphtérique.*
30 *mars.* — 2e *injection de 1/20 de cc.* . . . .

1er *avril.*	— 3e *injection de 1/10 de cc..*	T° .	39°,9 m. 40°,3 s.
	1/4 d'heure après, leucocytes.	20 800 (O.D) 25 600 (O.G)	
2 —	— . .	29 000 (O.D) T°. .	40°.9 m. 41°,5 s.
3 —	Mort dans la nuit du 2 au 3.		



Tracé n° 6. — *Lapin.* — Intoxication lente.
Traits pleins = courbe thermique.
— pointillés = — leucocytaire.

En résumé. — Mort avec dose totale de 1/5 *de cent. cube de toxine.*

Hyperthermie marquée à chaque injection.

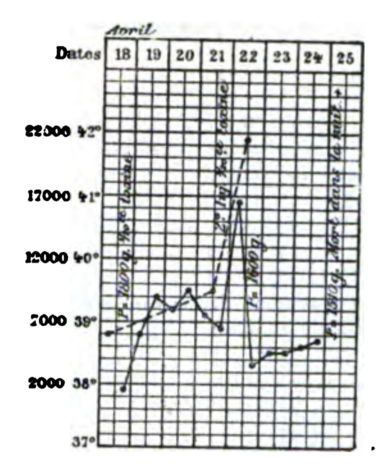
Hyperleucocytose assez marquée surtout dans les deux derniers jours avant la mort.

Exp. VIII (voir tracé nos 7 et 8.) — 17 *avril* 1896. — Deux lapins A pesant 1 800 gr. et B pesant 1 950 gr.

	Lapin A.	Lapin B.
	Leucocytose.. . 8 800 (O.D)	»
18 *avril.*	— . . 6 000 (O.G)	4 800 (O.G)
	1er *Inoculation de 1/20 cc. de toxine.*	*Inoculation de 1/20 cc. de toxine.*
	T. . . . . 38°	T°. . . . . 38°,9
21 *avril.*	— Leucocytose. . 9 200 (O.D)	9 200 (O.D)
	2e *Inoculation de 1/20 cc. de toxine.*	*Inoculation de 1/20 cc. de toxine.*
	T. . . . 39°,1 m. / 38°,9 s.	T° . . . . 39° m. / 38°,5 s.
22 *avril.*	— Leucocytose 21 600 (O.G)	31 400 (O.G)
	T.. . . . 40°,9 m. / 38°,2 s.	T° . . . . 40°,6 m. / 37°,7 s.
25 —	. — Mort de ce lapin la nuit dernière.	Leucocytose. . . . 37 000 (O.D)
		T° . . . . 38°,5 / 38°,2
28 —	. . . .	Leucocytose. . . . 8 400 (O.G)
		T° . . . . 38°,9 / 39°,4
1er *mai*..	. . . .	Leucocytose. . . . 7 200 (O.D)
		T° . . . . 38°,7 / 38°,6
7 —	. . . .	Leucocytose. . . . 20 400 (O.G)
		T°. . . . . . . 38°,9 / 39°,1
12 —	. . . .	Leucocytose. . . . 10 400 (O.D)
		T° . . . . 39°,1 / 39°,2

A partir de ce jour, le lapin très amaigri est laissé au repos. Il est sacrifié par erreur quelques jours plus tard.

En résumé. — L'injection de 1/10 *de cc. de toxine en totalité* a amené la mort du lapin A en 6 jours avec hyperleucocytose assez marquée. Survie du lapin B présentant une hyperleucocytose bien plus accusée, qui disparaît dans la suite après quelques oscillations.



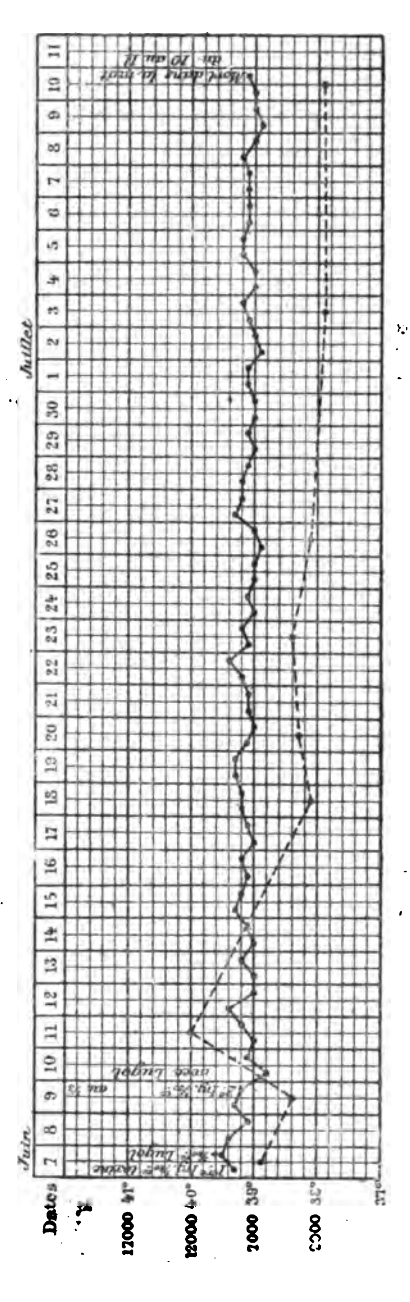
Tracé n° 7. — Intoxication lente. — Lapin A.
Traits pleins = courbe thermique.
— pointillés = — leucocytaire.

Tracé n° 8. — Intoxication lente — Lapin B.
Traits pleins = courbe thermique.
— pointillés = — leucocytaire.

Exp. IX (voir tracé n° 9). — 6 *juin* 1896. — Deux lapins pesant A 2 680 gr., B 2 350 gr.

	Lapin A.	Lapin B.
Leucocytose normale. . .	6 800 (O.D)	8 000 (O.D)
Injection de une goutte 1/20 cc. d'une solution à parties égales de toxine et de solution de Lugol.		*Une injection semblable.*
9 *juin*. — Leucocytes. . .	4 000 (O.G)	15 200 (O.G)
T°	39°,9 39°,2	
2° *Injection 1/20 cc. d'une solution de 2/3 de toxine avec 1/3 de solution de Lugol*.		*Une injection semblable.*
11 *juin*. — Leucocytes..	12 000 (O.D)	9 200 (O.D)
T°	39° 39°,2	
16 *juin*. — Poids.	2170	Poids. . . . . 1 520 gr.
T°	39°,1 39°,2	Paralysie du train postérieur.
17 *juin*. — T°	39° 39°,1	Mort de ce lapin.
18 *juin*. — Leucocytes.	2 800 (O.D)	
T°	39°,2 39°,2	
20 *juin*. — Leucocytes .	3 200 (O.G)	
T°	39°,1 39°	
Poids.	1 920	
23 *juin*. — Leucocytes.	4 000 (O.D)	
T°	39°,1 39°,2	
26 *juin*. — Leucocytes.	2 800 (O.G)	
T°	39°,8 39°	
3 *juillet*. — Leucocytes	1 600 (O.D)	
T°	39°,1 39°,2	
Poids.	1870 gr.	
10 *juillet*. — Leucocytes.	1 200	
T°	39° 39°,1	
Paralysie du train postérieur.		
11 *juillet*. — Mort de ce lapin.		

En résumé. — *Lapin A* a reçu environ 1/20 *de cc. de toxine* et meurt en 35 jours. Il n'a présenté qu'une hyperleucocytose insignifiante (de 6 800 à 12 000) au début, suivie d'une hypoleucocytose très marquée.



TRACÉ N° 9. — Intoxication lente. — Lapin A, de l'expérience IX.
Traits pleins = courbe thermique.
— pointillés = — leucocytaire.

La température a suivi une courbe régulière, ne s'écartant pas de la normale.

Lapin B, avec la même dose de toxine a eu une hyperleucocytose également peu marquée (de 8 000 à 15 200); la mort est survenue en 10 jours.

Exp. X. — 18 *novembre* 1896. — Deux lapins pesant A : 2 050 gr., B : 2 200 gr.

	Lapin A.	T°	Lapin B.	T°
	Leucocytose normale. 6 400	39°,4	11 200 (O.D)	39°,5
	1re injection de 1/60 cc de toxine.		*Même injection.*	
19 *nov.* — Leucocytose.	8 000 (O.D)	39°,2	8 000 (O.D)	39°,5
20 — — .	15 200 (O.G)	38°	8 800 (O.G)	39°
	2e injection de 1/60 cc. de toxine.		*Même injection.*	
21 *nov.* — Leucocytes.	**16 000** (O.D)	39°	**16 800** (O.D)	40°,5
23 — . — .	9 200 (O.G)	39°	7 200 (O.G)	39°,2
24 — . — .	6 400 (O.D)	37°,8	12 000 (O.D)	38°5,
25 — . — .	11 200 (O.G)	38°,7	11 200 (O.G)	38°,9
	3e injection de 1/30 cc. de toxine.		*Même injection.*	
26 *nov.* — Leucocytes.	**25 000** (O.D)	39° / 38°,8	11 200 (O.D)	99°,4
27 — . — .	15 400 (O.G)	39° / 38°,7	**12 600** (O.G)	39°,3 / 39°,6
4 *déc.* — — .	8 800 (O.D)	38°,8	5 600 (O.D)	39°,3
	Poids. . . . . 1 980 gr.		Poids. . . 2 050 gr.	
	4e injection de 1/15 cc. de toxine.		*Même injection.*	
5 *déc.* — Leucocytes.	**22 400** (O.G)	39°,4	8 400 (O.G)	40°,2
7 — . — .	9 600 (O.D)	38°,9	6 400 (O.D)	39°,3
10 — . — .	9 600 (O.G)	38°,8 / 38°,8	6 400 (O.G)	40°,6
	5e injection de 1/10 cc. de toxine.		*Même injection.*	
11 *déc.* — Leucocytes.	**15 200** (O.D)	39°,2	**13 600** (O.D)	38°,9
12 — . —	**21 600** (O.G)	39°,3 / 39°,2	Mort de ce lapin	39°,8
14 — . —	**13 600** (O.D)	39°,2 / 38°,9		
16 — . —	11 200 (O.D)	38°,5 / 38°,9		
	6e injection de 1/4 cc. de toxine.			
18 *déc.* — Leucocytes.		38°,9 / 38°,7		
19 — . —	11 100 (O.G)	38°,8 / 39°,4		
21 — . —	**24 400** (O.D)	39°,8 / 38°,6		

Ce lapin est paralysé des quatre membres et surtout du train postérieur. Il meurt dans la nuit.

En résumé. — *Lapin A* a reçu environ *un demi-cent. cube de toxine* (5/12 *exactement*). Il a vécu 33 jours, présentant une hyperleucocytose très marquée surtout le lendemain des injections ou le surlendemain. La température a été irrégulière sans grande élévation notable, sauf avant la mort.

Lapin B a reçu 7/30 *de cc., soit environ* 1/5 *de cent. cube de toxine*. Il meurt en 24 jours, avec une leucocytose peu augmentée, beaucoup moins marquée que chez le lapin A, les maxima étant observés comme pour le précédent le lendemain des injections. La température a suivi une marche analogue, s'élevant habituellement après les injections sans que les deux courbes de leucocytose et de température puissent cependant se superposer.

Pour mettre en évidence les résultats de ces quatre expériences portant sur sept animaux, nous ne pouvons mieux faire que de les résumer en un tableau.

Tableau résumant les résultats de l'intoxication diphtérique lente chez le lapin.

Expériences.		Doses injectées.	Durée et nombre des injections.	Chiffres maximum et minimum de la leucocytose.	Température.	Durée de la survie.
Exp. VII . .		1/5 cc.	3 injections en 4 jours.	De 6 800 à 29 000	+	5 jours.
Exp. VIII.	Lapin A.	1/10 cc.	2 injections en 3 jours.	De 6 000 à 21 000	+	6 jours.
	Lapin B.	1/10 cc.		De 4 800 à 37 000	+	Indéfinie.
Exp. IX.	Lapin A.	1/20 cc.	2 injections en 3 jours.	De 1 200 à 12 000	Normale.	35 jours.
	Lapin B.	1/20 cc.		De 8 000 à 15 200	?	10 jours.
Exp. X.	Lapin A.	1/2 cc.	6 injections en 39 jours.	De 6 400 à 25 000	?	33 jours.
	Lapin B.	1/5 cc.	5 injections en 22 jours.	De 5 600 à 16 800	+	24 jours.

De la lecture de ce tableau et de l'analyse de nos expériences ressortent les propositions suivantes :

1° Une hyperleucocytose souvent assez marquée est un effet à peu près constant des injections de doses faibles de toxine diphtérique (6 cas). Chez un seul animal sur 7 on a observé de l'hypoleucocytose, très marquée et progressive jusqu'à la mort, sans nyperleucocytose préalable.

Chaque injection, qu'elle soit de 1/60 ou 1/4 de cc., produit une augmentation plus ou moins durable du nombre des leucocytes, dont le chiffre maximum s'observe généralement le lendemain de l'injection.

2° Si l'animal meurt rapidement, l'hyperleucocytose s'accentue progressivement jusqu'à la mort (exp. VII et VIII). S'il résiste, l'ensemble de la courbe des variations leucocytaires présente des oscillations plus ou moins étendues au-dessus et à partir du chiffre normal, soit par le fait des injections succesives, soit après une injection donnée (exp. VIII, lapin B).

3° Nous répétons que l'*hypoleucocytose*, constatée et interprétée par certains auteurs dans les intoxications microbiennes ou autres, n'a été rencontrée par nous que dans un seul cas sur sept.

Cependant le nombre des animaux employés, la variété des doses injectées nous mettaient dans les meilleures conditions pour observer l'hypoleucocytose si elle était un phénomène fréquent. Elle semble, au contraire, être un phénomène exceptionnel dans l'intoxication lente du lapin par la toxine diphtérique; nous avons vu ailleurs qu'elle ne s'est jamais rencontrée d'une façon manifeste au cours de nos expériences avec les doses massives.

4° Les rapports de la leucocytose avec la température sont intéressants à noter. Dans la généralité des cas (6 fois sur 7), il y a une hyperthermie considérable à chaque injection. Si l'animal meurt rapidement, il peut mourir en hyperthermie. S'il meurt plus lentement, la courbe thermique présente des oscillations : à chaque injection correspond une élévation de température suivie parfois d'une légère hypothermie les jours suivants, puis la température revient à la normale jusqu'à la mort; on ne rencontre pas dans la mort lente par de faibles doses l'hypothermie finale obtenue avec les doses massives. A ces variations thermiques correspondent des

variations leucocytaires de même sens, mais non exactement parallèles. Aux élévations de température des injections correspondent des élevations similaires du nombre des leucocytes; mais la leucocytose est ordinairement plus troublée que la température. Lorsque la température revient assez rapidement à la normale après une injection donnée, la leucocytose continue sa marche anormale soit en hyperleucocytose progressive soit avec des oscillations (lapin B, exp. VIII), soit même en hypoleucocytose (lapin A, exp. IX). Il est remarquable que le seul lapin qui ait présenté de l'hypoleucocytose progressive après deux injections, soit aussi le seul qui n'ait eu aucune réaction thermique. L'hyperleucocytose serait donc parallèle à l'hyperthermie, et l'hypoleucocytose à l'absence de réaction thermique.

5° Quelle est l'influence de la leucocytose générale sur la survie de l'animal?

La lecture du tableau résumant nos expériences montre que cette influence n'est pas facile à mettre en évidence.

L'hyperleucocytose élevée s'est aussi bien montrée chez des animaux mourant rapidement avec des doses relativement fortes de toxines (exp. VII et VIII, lapin A) que chez des lapins résistant un mois environ à des doses fragmentées (exp. X) et progressives. Le seul animal qui ait présenté de l'hypoleucocytose progressive avait reçu une dose moyenne et il a succombé, très lentement il est vrai. Enfin, le lapin qui, après injection de 2/20 de cc. a survécu indéfiniment (exp. VIII, lapin B) avait présenté l'hyperleucocytose la plus élevée (37 000) que nous ayons observée dans cette série d'expériences. De tous ces faits, il est malaisé de tirer une conclusion bien ferme sur le rôle favorable ou défavorable de la leucocytose.

En résumé. — L'hyperleucocytose moyenne (2 ou 4 fois au-dessus de la normale), dans l'intoxication diphtérique lente, est un phénomène à peu près constant; elle se produit dans le même sens que les variations thermiques et paraît être un phénomène d'intoxication. Cependant, si l'on rapproche la constance d'une hyperleucocytose moyenne dans l'intoxication diphtérique lente avec survie parfois très prolongée des ani-

maux, des résultats extrêmes fournis par l'intoxication massive (hyperleucocytose massive ou à peu près nulle), on peut penser qu'une augmentation moyenne du nombre des leucocytes est un phénomène réactionnel de défense sous l'influence de l'intoxication.

Ce serait un phénomène d'intoxication, mais ayant la signification d'une réaction de défense de l'organisme.

III

IMMUNISATION PAR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

Variations du nombre des leucocytes chez le cheval au cours de l'immunisation avec la toxine diphtérique.

Ayant constaté les effets puissants produits sur la leucocytose par l'intoxication diphtérique chez le lapin et arrivés à cette conclusion que l'hyperleucocytose est un symptôme d'intoxication et une réaction de défense, nous avons cherché si elle était aussi une réaction d'immunité, si l'augmentation du nombre des leucocytes était une condition nécessaire de l'immunisation.

I. — Pour cela, nous nous sommes adressés au cheval, ayant à notre disposition les animaux immunisés pour la fabrication du sérum antidiphtérique au Laboratoire du professeur Arloing. Nous pouvions ainsi comparer jour par jour les variations leucocytaires aux réactions locales, générales, thermiques, etc., soigneusement enregistrées, et aux étapes progressives des modifications du sérum sanguin.

Par des numérations multipliées, nous avons cherché les variations de la leucocytose soit sous l'influence d'une injection donnée et dans les heures qui la suivent, soit sous l'influence de l'ensemble des injections et dans l'ensemble de la période d'immunisation. La moyenne et les variations normales de la leucocytose chez l'animal sain étaient d'autre part fixées d'une façon rigoureuse avant le début des injections.

Voici le détail de nos expériences; elles ont porté sur cinq chevaux dont trois surtout ont été observés pendant plusieurs mois.

Expérience XI. — *Cheval* A.

A) *Numération des leucocytes avant le début des injections.*

Janvier 1895.	Leucocytes.	7 300	
—	— ..	8 700	
—	— ..	8 800	
—	— ..	9 100	
Février.	— ..	9 900	
—	— ..	4 800	
—	— ..	4 300	
—	— ..	6 300	
—	— ..	7 400	Moyenne 6 616
—	— ..	7 300	Chiffres extrêmes ... 3 800 / 9 900
—	— ..	7 900	
—	— ..	7 700	
—	— ..	3 800	
—	— ..	4 000	
—	— ..	7 800	
—	— ..	5 200	
—	— ..	4 800	
—	— ..	4 000	

B) *Numération des leucocytes pendant la période des injections.*

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTOSE [1].	OBSERVATIONS.
22 février.	1re Inj. 1/2 cc. de toxine avec liquide de Gram.	m. 37°,7 s. 38°		
24 — .	2e Inj. 1/2 cc. de toxine.	m. 37°,9 s. 38°,1	6300	Pas de réaction locale.
26 — .	3e Inj. 1 cc.	m. 38° s. 38°		
28 — .	4e Inj. 1 cc.	m. 38°,3 s. 38°		
2 mars. .	5e Inj. 1 cc. 1/2. ...	m. 38° s. 38°,3		
4 — ..	6e Inj. 1 cc. 1/2. ...	m. 38° s. 38°		
6 — ..	7e Inj. 2 cc. 1/2. ...	m. 37°,8 s. 37°,7		
8 — ..	8e Inj. 5 cc.	m. 37°,9 s. 38°		

1. La numération des leucocytes a été faite toujours avant l'injection de toxine les jours où il y avait coïncidence des deux.

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTOSE.	OBSERVATIONS.
11 mars. .	9e Inj. 5 cc.	m. 38°,1 s. 38°,1		
13 — . .	10e Inj. 5 cc.	m. 37°,8 s. 37°,8	3800	Tuméfaction.
15 — . .	11e Inj. 10 cc..	m. 38°,3 s. 38°,1		
18 — . .	12e Inj. 10 cc..	m. 37°,9 s. 38°		
20 — . .	13e Inj. 10 cc..	m. 38° s. 37°,9		
22 — . .	14e Inj. 10 cc..	m. 38° s. 37°,9	6400	Pas de réaction locale.
	En totalité : 63 cc. 1/2 de toxine depuis le début.			
25 — . .	15e Inj. 15 cc.	m. 38°,3 s. 37°,8		
27 — . .	16e Inj. 15 cc.	m. 37°,8 s. 38°	6000	Pas de tuméfaction.
3 avril. .	17e Inj. 15 cc.	m. 38°,1 s. 38°,3		
5 — . .	»	m. 38° s. 38°,2	6200	Pas de tuméfaction.
6 — . .	18e Inj. 20 cc.	m. 38°,4 s. 38°,1		
9 — . .	»	m. 38°,4 s. 38°,1	6000	
10 — . .	19e Inj. 20 cc.	m. 37°,8 s. 38°,1		
13 — . .	20e Inj. 20 cc.	m. 38°,3 s. 38°		
16 — . .	21e Inj. 30 cc.	m. 38°,3 s. 38°		
17 — . .	»	m. 38°,6 s. 38°,3	7000	Tuméf. appréciable.
20 — . .	22e Inj. 30 cc.	m. 38°,1 s. 37°,9		
22 — . .	23e Inj. 30 cc.	m. 38°,1 s. 38°		
23 — . .	»	m. 39°,2 s. 38°,7	8000	Pas de réaction locale appréciable.
25 — . .	24e Inj. 40 cc.	m. 37°,7 s. 38°		
28 — . .	25e Inj. 40 cc.	m. 38°,1 s. 38°		
1er mai. .	26e Inj. 50 cc.	m. 38° s. 37°,9		
	En tout 388 cc.			

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTOSE.	OBSERVATIONS.
2 mai. . .	»	m. 38° s. 38°,2	6400	Tuméfaction assez accusée.
3 — . .	27e Inj. 50 cc.	m. 38°,4 s. 38°,2		
4 — . .	»	m. 38°,9 s. 38°,6	11800	Tuméfaction très remarquée.
6 — . .	28e Inj. 50 cc.	m. 37°,5 s. 38°,2		
9 — . .	29e Inj. 50 cc.	m. 38° s. 37°,8		
10 — . .	»	m. 38°,5 s. 38°,3	6300	Grosse tuméfaction.
11 — . .	30e Inj. 50 cc.	m. 39° s. 38°		
13 — . .	31e Inj. 50 cc.	m. 38°,4 s. 38°,2		
15 — . .	»	m. 38°,2 s. 38°,3	11400	Tuméfact. marquée.
17 — . .	»	m. 37°,8 s. 38°,2	6400	
20 — . .	32e Inj. 50 cc.	m. 37°,8 s. 38°		
22 — . .	33e Inj. 50 cc.	m. 37°,7 s. 38°,3	7000	Tuméfaction locale très marquée.
25 — . .	34e Inj. 50 cc.	m. 37°,8 s. 38°,2		
27 — . .	»	m. 39°,3 s. 39°	9400	Tuméfaction légère.
28 — . .	35e Inj. 50 cc.	m. 38°,6 s. 38°,3		
29 — . .	»	m. 38°,5 s. 38°	6600	Tuméfaction à peine appréciable.
30 — . .	36e Inj. 50 cc.	m. 38°,1 s. »		
31 — . .	»	m. 37°,9 s. 38°	4200	Tuméfaction à peu près nulle.
1er juin. .	37e Inj. 50 cc.	m. 38° s. 39°,7		Ce 39°,7 est dû à ce que l'injection a été faite de bonne heure.
4 — . .	38e Inj. 50 cc.	m. 37°,7 s. 37°,9		
6 — . .	39e Inj. 50 cc.	m. 37°,6 s. 37°,9		
8 — . .	40e Inj. 50 cc.	m. 37°,6 s. 37°,8		
11 — . .	41e Inj. 50 cc.	m. 38°,2 s. 38°,1		
12 — . .	»	m. 38°,9 s. 38°,4	6000	Tuméfaction légère.

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTES.	OBSERVATIONS.
14 juin..	42° Inj. 50 cc.	m. 37°,4 s. 37°,7		
16 — . .	43° Inj. 60 cc.	m. 37°,8 s. 38°,1	8000	
17 — . .	»	m. 37°,9 s. 37°,5	7000	
21 — . .	»	m. 38° s. 38°	7800	
22 — . .	44° Inj. 60 cc.	m. 37°,6 s. 38°	11400	
25 — . .	45° Inj. 60 cc.	m. 37°,1 s. »		
28 — . .	46° Inj. 60 cc.	m. » s. »		
6 juillet .	47° Inj. 80 cc. . . . . En totalité 1 528 cc.	m. 37°,6 s. 37°,5	6000	
17 — .	»			1re saignée de 5 litres.
19 — .	48° Inj. 70 cc.	m. 37°,4 s. 37°,4		
22 — .	49° Inj. 60 cc.	m. 37°,8 s. 37°,9		
23 — .	»	m. 37°,8 s. 37°,7	7400	Tuméfaction locale légère.

La moyenne de toutes les numérations des leucocytes faite depuis le début des injections donne le chiffre de 6 900, alors que la moyenne antérieure était de 6 600. Les chiffres extrêmes ont été : avant les injections 3 800 et 9 900, et pendant la période d'immunisation 3 800 et 11 400. La différence n'est donc pas sensible, d'autant plus que les chiffres un peu élevés du nombre des leucocytes ne correspondent pas d'une façon régulière à des réactions morbides ou à des élévations spéciales de la température.

L'immunisation de ce cheval s'est donc poursuivie sans réaction leucocytaire notable.

Expérience XII. — *Jument B.*

A) *Numération des leucocytes avant le début des injections.*

Mars 1895.	8 000	En moyenne 5900
—	4 900	
—	7 700	
—	5 800	
—	5 000	
—	6 000	
—	4 000	

B) *Numération des leucocytes pendant la période des injections.*

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTOSE.	OBSERVATIONS.
29 mars.	1re Inj. 1/2 cc. de toxine additionnée de solution de Gram.	m. 37°,8 s. 38°,2		
3 avril.	2e Inj. 1/2 cc. additionné de solution de Gram.	m. 39°,4 s. 38°,5		
5 —	»	m. 38°,1 s. 38°	12400	
6 —	3e Inj. 1 cc. + Gram.	m. 37°,8 s. 37°,9		
9 —	»	m. 37°,9 s. 37°,9	8500	
10 —	4e Inj. 1 cc.	m. 37°,8 s. 38°		
12 —	»	m. 38°,2 s. 38°	11500	
13 —	5e Inj. 1 cc.	m. 38°,2 s. 37°,9		
16 —	6e Inj. 2 cc.	m. 38°,4 s. 38°,2		
17 —	»	m. 38°,3 s. 38°	12000	Tuméfact. saillante.
20 —	7e Inj. 3 cc.	m. 37°,6 s. 38°,1		
22 —	8e Inj. 4 cc.	m. 37°,9 s. 38°,2		
23 —	»	m. 38° s. 38°,1	5200	Tuméf. très accusée douloureuse.
25 —	9e Inj. 5 cc.	m. 37°,5 s. 37°,9		
26 —	»	m. 38°,8 s. 38°,2	6900	Tuméfaction accusée.
28 —	10e Inj. 6 cc.	m. 37°,9 s. 38°,1		
1er mai.	11e Inj. 10 cc.	m. 38°,1 s. 38°		
2 —	»	m. 38°,1 s. 37°,9	9200	Tuméf. très accusée et douloureuse.
3 —	12e Inj. 10 cc.	m. 37°,6 s. 38°		
4 —	»	m. 38° s. 38°,1	6800	Tuméfaction légère.
6 —	13e Inj. 20 cc.	m. 37°,8 s. 37°,9		
9 —	14e Inj. 20 cc.	m. 37°,7 s. 38°,3		
10 —	»	m. 38° s. 38°,1	7000	

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTOSE.	OBSERVATIONS.
11 mai . .	15e Inj. 30 cc.	m. 38° s. 38°,1		
13 — . .	16e Inj. 30 cc.	m. 38°,2 s. 38°,3		
— . .	17e Inj. 30 cc.	m. 38°,6 s. 38°,3	9300	Réaction locale interne. Tuméfaction et raideur des membres antérieurs.
22 — . .	Pas d'Injection.	m. 38°,2 s. 38°		La tuméfact. a abouti à un abcès assez volumineux. Incision. Abcès guéri.
30 — . .	18e Inj. 20 cc.	m. 37°,8 s. 38°		
31 — . .	» . .	m. 37°,8 s. 37°,9	8800	Tuméf. douloureuse.
1er juin. .	19e Inj. 20 cc.	m. 37°,7 s. 37°,8		
4 — . .	20e Inj. 20 cc.	m. 37°,6 s. 38°		
6 — . .	21e Inj. 30 cc.	m. 37°,5 s. 37°,8		
8 — . .	22e Inj. 30 cc.	m. 37°,9 s. 37°,8		Tuméfact. très développée et très douloureuse déjà 2 h. après l'injection.
11 — . .	23e Inj. 30 cc.	m. 37°,7 s. 37°,6		
12 — . .	» . .	m. 38°,3 s. 37°,9	7200	Tuméf. très accusée et douloureuse.
14 — . .	24e Inj. 40 cc.	m. 37°,5 s. 37°,6		
16 — . .	25e Inj. 50 cc.	m. 37°,5 s. 37°,9	5000	
17 — . .	» . .	m. 37°,7 s. 37°,8	9000	
21 — . .	» . .	m. 38°,1 s. 37°,8	7200	
22 — . .	26e Inj. 50 cc.	m. 37°,6 s. 37°,9	6200	
25 — . .	27e Inj. 50 cc.	m. 37°,1 s. »		
28 — . .	28e Inj. 50 cc.	m. » s. »		
6 juillet .	29e Inj. 70 cc.	m. 37°,5 s. 37°,8	8400	
15 — .	30e Inj. 60 cc.	m. 37°,6 s. 37°,6		
	TOTAL : 694 cc.			
19 — .	31e Inj. 50 cc.	m. 37°,5 s. 37°,4		

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTOSE.	OBSERVATIONS.
22 juillet.	32e Inj. 50 cc.	m. 37°,6 s. 37°,7		
	TOTAL : 794 cc.			
23 — .	» . .	m. 37°,6 s. »	8400	

La moyenne du nombre des leucocytes pendant la période des injections est de 8209 au lieu de 5900 auparavant; de plus, les chiffres des premières numérations au début des injections sont évidemment un peu élevés, mais ce sont là des différences minimes, et l'hyperleucocytose a été très faible.

EXPÉRIENCE XIII. — *Jument C.*

A. La numération faite avant les injections a donné le chiffre de *10000 leucocytes* par millimètre cube.

B. *Numération pendant la période des injections.*

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTOSE.	OBSERVATIONS.
13 mai 1895.	1re inject. 1/2 cc. de toxine additionnée de liqueur de Gram.	m. 37°,9 s. 38°,1		
15 — . .	2e inject. 1/2 cc. de toxine additionnée de liqueur de Gram.	m. 37°,9 s. 37°,7	13000	Pas de tuméf. locale.
17 — . .	3e inject. 1/2 cc. . .	m. 38°,2 s. 38°,3	5400	»
20 — . .	4e inject. 1/2 cc. . .	m. 37°,9 s. 38°		
22 — . .	5e inject. 1 cc. . . .	m. 38°,5 s. 38°,2	11200	Tuméfaction légère.
25 — . .	6e inject. 1 cc. 1/2. .	m. 37°.9 s. 38°		
27 — . .	»	m. 38°,1 s. 38°	10400	
28 — . .	7e inject. 2 cc. . . .	m. 38°,3 s. 38°,1		
29 — . .	»	m. 38°,5 s. 38°,2	10400	Pas de tuméfaction.
30 — . .	8e inject. 3 cc. . . .	m. 38°,1 s. 37°,9		
31 — . .	»	m. 38°,4 s. 38°,2	11800	Tuméfaction légère.
1er juin. .	9e inject. 4 cc.. . . .	m. 37°,7 s. 38°		

DATES.	INJECTIONS.	TEMPÉRATURE.	LEUCOCYTOSE.	OBSERVATIONS.
4 juin. .	10e inject. 5 cc.	m. 37°,7 s. 38°,1		
6 — . .	11e inject. 5 cc. . . .	m. 37°,8 s. 38°,2		
8 — . .	12e inject. 10 cc. . . .	m. 37°,8 s. 38°,9		
11 — . .	13e inject. 10 cc. . . .	m. 38°,1 s. 38°		
12 — . .	»	m. 38°,4 s. 38,°3	13800	Tuméf. peu marquée.
14 — . .	14e inject. 10 cc. . . .	m. 38°,2 s. 37°,6		
16 — . .	15e inject. 15 cc. . . .	m. 37°,9 s. 37°,8	8600	
17 — . .	»	m. 38° s. 38°,1	9200	
21 — . .	»	m. 32°,8 s. 38°	8800	
22 — . .	16e inject. 16 cc. . . .	m. 37°,7 s. 37°,9	7000	
25 — . .	17e inject. 15 cc. . . .	m. 37°,9		
28 — . .	18e inject. 15 cc. . . .	»		
6 juillet..	19e inject. 30 cc. . . .	m. 37°,3 s. 37°,8	10000	
15 — . .	20e inject. 30 cc. . . .	m. 38°,2 s. 38°,2		
	TOTAL : 173 cc.			
19 — . .	21e inject. 30 cc. . . .	m. 37°,8 s. 37°,8		
20 — . .	22e inject. 30 cc. . . .	m. 37°,9 s. 37°,9		
	TOTAL : 233 cc.			
23 — . .	» . . .	m. 37°,8	9800	Tuméfaction légère.

L'immunisation de cette jument n'a pas été poussée plus loin.

La moyenne du nombre des leucocytes dans les numérations faites depuis le début des injections de toxines est de 9100, chiffre peu différent de celui de 10 000 prouvé avant le début de l'immunisation; les chiffres extrêmes oscillent très peu autour de cette moyenne. Cet animal n'a donc pas présenté de réaction leucocytaire bien manifeste.

Il résulte ainsi d'un très grand nombre de numérations réparties sur trois chevaux pendant plusieurs mois, et observés avant et pendant leur immunisation, que cette immu-

nisation peut se produire sans augmentation ni diminution notable du nombre des globules blancs. Chez d'eux de ces animaux la moyenne et les chiffres extrêmes du nombre des leucocytes sont demeurés d'une constance remarquable avant et pendant l'immunisation, chez l'un d'eux seul la moyenne s'est légèrement élevée, et des chiffres un peu plus forts ont été de temps en temps observés dans la période des injections; ces modifications ont toujours été fort légères.

L'immunisation peut donc être obtenue avec la toxine diphtérique chez le cheval pour des doses de 30 à 50 et 80 cc. sans que cet animal présente de variation notable du nombre de ses leucocytes; les modifications du sérum ne semblent donc pas corrélatives de celles du nombre des globules blancs.

II. — Nous avons voulu serrer de plus près encore la question, en recherchant les modifications leucocytaires non pas plusieurs heures après les injections mais dans les heures qui suivent immédiatement celles-ci.

Pour cela nous avons procédé à des numérations régulières et systématiques toutes les deux ou trois heures pendant la journée même où l'animal avait été injecté, de façon à ne laisser échapper aucune des réactions immédiates.

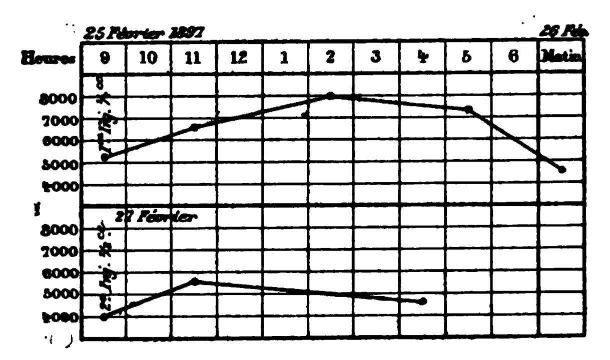
Voici d'abord le tableau des numérations faites chez un cheval absolument neuf, au début de l'immunisation, et recevant les premières injections d'ailleurs relativement élevées de toxine diphtérique.

Un cheval de petite taille reçoit le 25 février 1895, 1/4 *cc.* et le 27 février 1/2 *cc. d'une toxine diphtérique* très virulente (tuant le chien à 1 cc. par kilogr.). Le nombre des leucocytes avant les injections est de 4 800.

Dans les 24 heures qui suivent chaque injection, ce nombre ne présente autour de cette moyenne que des oscillations insignifiantes analogues à celles que nous avons rencontrées chez des animaux non injectés (voyez tracé 10). Le chiffre de 8 000 qui serait regardé par certains auteurs comme de l'hyperleucocytose ne nous paraît pas devoir être interprété dans ce sens; nous avons fréquemment vu des varia-

tions analogues (de 5 000 à 8 000) dans les chiffres fournis par des numérations faites chez le même animal à quelques minutes d'intervalle.

Les injections de faibles doses au début de l'immunisation ne donnant pas d'hyperleucocytose, nous avons recherché si celle-ci se produirait avec les fortes doses (30 à 80 cc. de toxine) dans les périodes avancées de cette immunisation. Les résultats négatifs auxquels nous sommes arrivés dans cette dernière partie de nos expériences étaient d'ailleurs à



TRACÉ N° 10. — Courbe de la leucocytose chez le cheval dans les heures qui suivent les premières injections de toxine, au début de l'immunisation.

prévoir; l'hyperleucocytose, symptôme défavorable et d'intoxication, ne se produisant pas chez le cheval au début de la période des injections, devait encore moins se rencontrer chez des animaux déjà immunisés au moins partiellement.

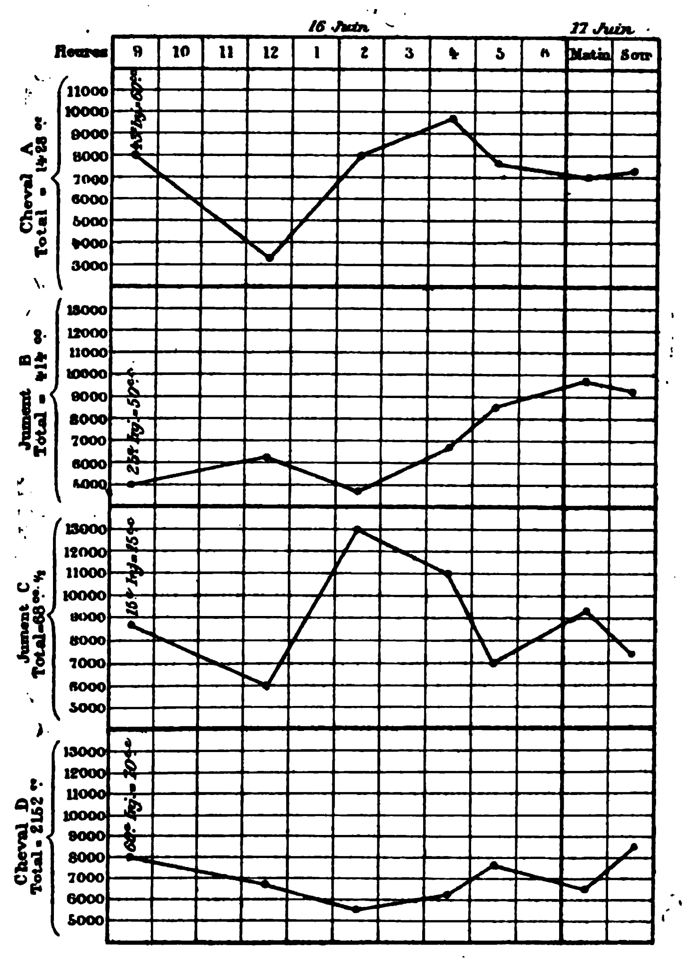
Parmi les quatre chevaux que nous avons pris comme sujets d'expérience, trois étaient observés depuis le début de leur immunisation, ce sont les chevaux A, B et C dont l'observation est rapportée plus haut; le quatrième D était à un stade encore plus avancé d'immunisation.

Le 16 juin 1897, nous injectons ces quatre chevaux à 9 heures du matin; ils reçoivent les doses suivantes :

Cheval A. — 4ᵉ mois de l'immunisation, reçoit 60 cc. de toxine.

Jument B. — 3ᵉ mois de l'immunisation reçoit 50 cc. de toxine.

Jument C. — 1[er] mois d'immunisation, reçoit 15 cc.
Cheval D. — 6[e] mois de l'immunisation, reçoit 70 cc.
Les leucocytes sont comptés avant, et toutes les deux ou



Tracé n° 11. — Courbe de la leucocytose après une injection de toxine, chez 4 chevaux en cours d'immunisation,

trois heures après l'injection. Les chiffres obtenus et les courbes données par l'ensemble des numérations sont exposés dans le tracé n° 11.

Le 6 juillet; c'est-à-dire 20 jours plus tard, les mêmes chevaux reçoivent les doses suivantes :

Cheval A. — 80 cc. de toxine.

Jument B. — 70 cc. detoxine.

Jument C. — 30 cc. toxine.

Cheval D. — Ne recoit pas d'injection et servira de témoin.

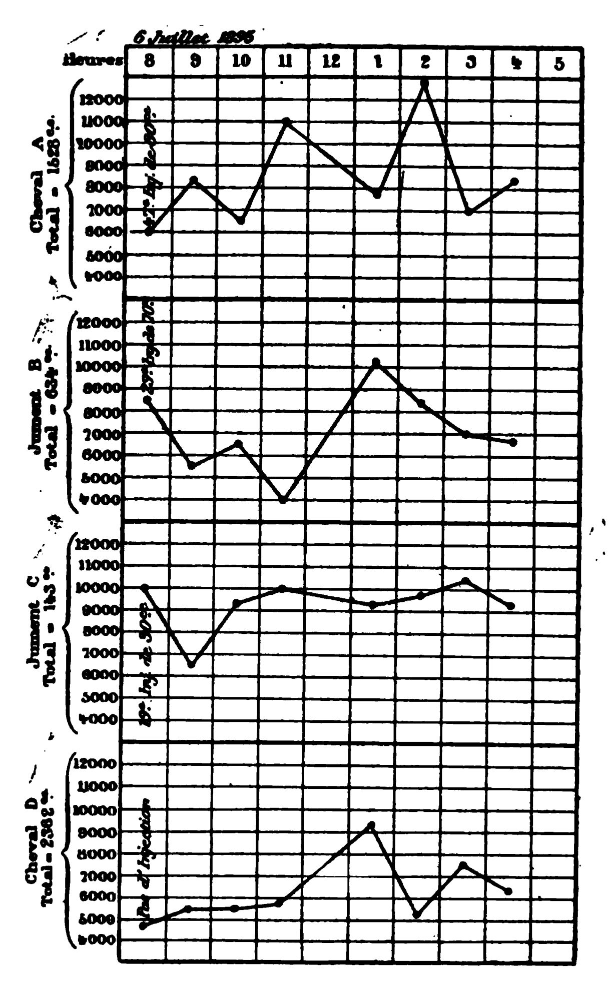
Les résultats de la numération des leucocytes sont exposés dans le tracé n° 12.

L'ensemble de ces résultats est délicat à discuter. A première vue, il semble que ces courbes indiquent de fortes réactions leucocytaires ; en les analysant on voit qu'il n'en est rien. Les chiffres obtenus varient le plus souvent entre 4 000 et 10 000; et nous savons que la leucocytose normale du cheval oscille précisément entre les mêmes limites. Trois numérations seulement sur près de cinquante donnent des chiffres un peu plus élevés (11 000, 13 000, 13 000) et ce sont là des résultats bien insignifiants; des variations si minimes peuvent bien rentrer dans le cadre des variations purement accidentelles que nous avons si souvent constatées. Une nouvelle preuve en est dans la comparaison des deux courbes du cheval D le 16 juin et le 6 juillet.

Celle du 16 juin ne présente à peu près pas d'oscillations et l'animal a reçu 70 cc. de toxine ; au contraire, le 6 juillet il reste sans injection pour servir de témoin et sa leucocytose présente ce jour-là des variations relativement considérables (de 4 800 à 9 200); si nous l'avions injecté le 6 juillet, nous aurions pu mettre sur le compte de l'intoxication cette hyperleucocytose purement accidentelle.

De même si nous comparons entre elles les différentes courbes de ces oscillations même chez un seul animal, nous pouvons mettre en évidence leur grande irrégularité, sans que ni le degré d'immunisation, ni la dose injectée puissent expliquer ces variations. Les mêmes animaux présentent tantôt de l'élévation, tantôt de l'abaissement du nombre de leurs leucocytes ou même n'offrent pas de variations appréciables, et cette irrégularité absolue est la meilleure preuve que ce sont là seulement des accidents inévitables et inhérents au mode imparfait de numération des leucocytes.

Nous avons en outre montré au début de ce travail combien les modifications passagères de la circulation locale influent sur le nombre des leucocytes en ce point et combien peu



Tracé n° 12. — Autre courbe de la leucocytose après une injection de toxine chez 13 chevaux en cours d'immunisation, comparativement avec celle d'un animal (D) également en cours d'immunisation mais non injecté.

d'importance il fallait attacher aux faibles variations de la leucocytose en une région donnée pour apprécier celles de la leucocytose générale.

CONCLUSIONS

I. — Les conclusions de ce travail sont étroitement liées à l'étude de la leucocytose normale et de ses variations chez des *animaux témoins, non intoxiqués* ou *avant l'intoxication.*

Chez le cheval: le nombre moyen des leucocytes est de 7 000 par millimètre cube, il peut varier de 4 000 à 10 000.

Chez le lapin : le nombre moyen des leucocytes est également de 7 000 par millimètre cube. Les variations accidentelles de la leucocytose locale des vaisseaux de l'oreille sont très grandes; il faut tenir compte de ce fait dans l'appréciation de la leucocytose générale basée sur les numérations faites au niveau de l'oreille.

II. — Dans l'*intoxication rapide par des doses massives de toxine diphtérique* le lapin ne présente jamais d'hypoleucocytose; c'est le plus souvent une hyperleucocytose très légère et plus rarement une hyperleucocytose extrêmement élevée qui traduit la réaction de l'organisme à l'intoxication. Dans les deux cas le fait semble s'expliquer de la façon suivante : l'organisme véritablement sidéré par le poison ou bien ne réagit pas, ou bien réagit d'une façon démesurée.

Les variations leucocytaires ne sont donc pas aussi constantes ni aussi régulières que d'autres symptômes de cette intoxication massive, les variations thermiques par exemple, ou la rapidité presque toujours égale de la mort.

III. — *Dans l'intoxication lente* avec des doses fragmentées de toxine, le lapin réagit d'un façon différente.

Rarement cette intoxication lente s'accompagne d'*hypoleucocytose* qui ne semble pas d'ailleurs un phénomène favorable. Presque toujours elle produit une l'*hyperleucocytose* dont le degré est variable plutôt selon la susceptibilité de l'animal que selon la dose injectée. Si la mort survient rapidement, l'hyperleucocytose est ordinairement progressive; si l'animal survit un certain temps, le nombre des globules blancs présente des oscillations considérables se prolongeant longtemps après la dernière injection. La réaction leucocy-

taire est souvent parallèle à la réaction thermique mais ordinairement plus prolongée que cette dernière; ce sont deux *symptômes d'intoxication.*

IV. — L'absence fréquente de réaction leucocytaire notable dans l'intoxication rapide, la constance de l'hyperleucocytose dans l'intoxication lente par des doses faibles de toxine diphtérique, doivent faire considérer l'hyperleucocytose comme une *réaction de défense* de l'organisme au cours de l'intoxication.

V. — Au cours d'une longue immunisation contre la toxine diphtérique, on n'observe pas ou très rarement de réaction leucocytaire notable chez le cheval, soit au début, soit à un stade avancé de la période des injections et même dans les premières heures qui suivent celles-ci.

Les modifications de l'organisme qui produisent l'immunité semblent donc pouvoir s'effectuer en dehors de toute variation appréciable du nombre des leucocytes.

Par conséquent, et l'hyperleucocytose étant un symptôme d'intoxication grave, une élévation marquée du nombre des leucocytes au cours d'une immunisation indique qu'on a injecté des doses trop fortes et dangereuses de toxine.

En résumé: *l'hyperleucocytose qui a la signification d'un symptôme d'intoxication, traduit en même temps la défense de l'organisme, mais n'est pas nécessaire pour l'immunisation.*

IV

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LES PROPRIÉTÉS

ANTITHERMIQUE, ANTITOXIQUE ET ANTISEPTIQUE

DE L'ANTIPYRINE

Par M. le Dr A. DELÉARDE
Préparateur à l'Institut Pasteur de Lille.

Depuis sa découverte en 1883 par Knorr, l'antipyrine a servi de sujet d'étude à un grand nombre de savants. A son action antithermique, qui fut démontrée la première, s'ajoutèrent peu à peu, grâce aux travaux de nombreux expérimentateurs, d'autres propriétés, telles qu'un pouvoir anesthésique (Coppola, Lépine, G. Sée), hémostatique (Hénocque et Auduin) et antifermentatif (Brouardel et Loye, Cazeneuve et Visbecq). En 1892, G. Roux et Rodet attribuaient à cette substance une action antiseptique.

Nous avons-eu surtout pour but de rechercher comment se comporte l'antipyrine en présence des toxines microbiennes ou vis-à-vis de certaines diastases. Dans le cours de nos expériences nous avons relevé quelques faits intéressants et nouveaux que nous avons cru utile de faire connaître.

CHAPITRE PREMIER

ACTION PHYSIOLOGIQUE

L'antipyrine fut obtenue par Knorr en condensant de la phénylhydrazine avec l'éther diacétique. Son action se fait

sentir sur les différents systèmes de l'économie. Injectée à un animal et à dose suffisamment élevée, elle augmente l'excitabilité de la moelle en produisant sous une faible excitation des mouvements réflexes très étendus.

Du côté des nerfs sensitifs son action est aussi évidente que sur l'appareil moteur; elle amène l'anesthésie et l'insensibilité au tact comme à la chaleur.

A dose modérée (2 grammes pour un chien de 10$^{kil.}$,500) l'antipyrine n'exerce, d'après Langlois, aucune action appréciable ni sur la pression sanguine ni sur le rythme cardiaque. Mais si on dépasse cette dose on observe immédiatement après l'injection une chute de pression de 5 à 15 millimètres de mercure dans le bout périphérique, la pression dans le bout central restant la même. Seule, une vasodilatation périphérique peut expliquer cette chute. A la dose de 7 grammes par kilogramme, l'animal présente des symptômes tétaniques et la pression s'élève dans les deux bouts.

En solution au 1/20, l'antipyrine possède des propriétés nettement hémostatiques qui ont été bien démontrées par Hénocque et Auduin et mises à profit dans les épistaxis rebelles ou pour arrêter l'écoulement sanguin après l'application des sangsues.

Brouardel et Loye ont constaté que l'antipyrine retardait la fermentation de la levure de bière, s'opposait à la germination des graines et reculait le début de la putréfaction du sang.

Cazeneuve et Visbecq ont remarqué que l'antipyrine entravait l'action de l'amylase sur l'empois d'amidon et celle de la pepsine sur des matières albuminoïdes. A dose un peu élevée, ces ferments pouvaient même être complètement détruits.

Enfin, G. Roux et Rodet ont étudié l'action de l'antipyrine sur différents micro-organismes, comme le *bacillus anthracis*, le *bacterium coli* et le *staphylocoque pyogène :* ils ont démontré le pouvoir légèrement antiseptique de cette substance. Nous exposerons plus loin les expériences que nous avons entreprises dans la même voie ainsi que les résultats que nous avons obtenus.

Enfin, l'action la plus manifeste de l'antipyrine est celle qu'elle exerce sur l'hyperthermie. Cette action est interprétée de différentes façons par les auteurs.

Les uns, comme Rosenthal, Gottlieb, font intervenir comme facteur essentiel la vasodilatation périphérique qui permet une déperdition de la chaleur et une radiation intenses.

Les auteurs, comme Wood, Cerna et Carter, |constatent sous l'influence de l'antipyrine une diminution dans la production du calorique et de la radiation.

D'après Sadawanski, l'augmentation dans la perte de chaleur est due à l'excitation d'un centre moteur spécial; la diminution dans la production et dans la radiation caloriques est attribuée d'après le même auteur à une action paralysante sur les centres producteurs de la chaleur. Le centre thermique de Sawadanski serait localisé à la partie antérieure du corps strié. Mosso, qui aurait produit expérimentalement une lésion à ce niveau, n'aurait constaté aucun effet appréciable en administrant l'antipyrine soit avant, soit après le traumatisme.

Que l'on admette l'une ou l'autre théorie, l'action antithermique de l'antipyrine n'en est pas moins parfaitement démontrée, et les résultats obtenus en clinique justifient son emploi dans le traitement d'un grand nombre de maladies fébriles.

CHAPITRE II

DÉTERMINATION DE LA DOSE MORTELLE D'ANTIPYRINE

Avant d'entreprendre nos recherches sur la valeur antithermique et antitoxique de l'antipyrine, il nous a paru bon de déterminer les doses mortelles de ce médicament pour les animaux employés dans nos expériences : le lapin et le cobaye.

Nous opérions avec une solution de 1 gramme d'antipyrine pour 1 centimètre d'eau distillée.

Par la voie intra-veineuse, le lapin succombe à l'injection

de 0 gr. 50 centigrammes par kilogramme. A cette dose, les accidents d'intoxication se montrent immédiatement après l'inoculation et la mort survient au bout de 5 minutes. L'animal présente d'abord des mouvements cloniques très étendus des membres antérieurs et postérieurs, qui font rapidement place à une contracture généralisée des muscles. La tête est renversée en arrière, les membres sont allongés, la respiration est accélérée. Cette période de tétanisation est entrecoupée par quelques secousses convulsives que l'on provoque facilement en pinçant l'animal ou en frappant le sol près de lui. Ces phénomènes expliquent l'augmentation de l'excitabilité médullaire que plusieurs auteurs ont attribuée à l'antipyrine.

La paralysie qui apparaît immédiatement avant la mort ne persiste que quelques instants.

Les accidents d'intoxication commencent avec 0 gr. 30 centigrammes par kilogramme.

L'animal présente les mêmes symptômes, mais peu à peu tout rentre dans l'ordre et la guérison est assez rapide.

Sous la peau, la dose mortelle est de 2 grammes par kilogramme. Le lapin meurt en moins de 24 heures. Avec 4 grammes par kilogramme, l'intoxication se manifeste 15 minutes après l'injection et avec les mêmes accidents qu'après l'inoculation dans la veine marginale de l'oreille.

Chez le cobaye, la dose de 0 gr. 25 centigrammes pour 250 grammes, soit 1 gramme pour 1 000, en injection sous-cutanée, est fatale. L'animal succombe vers la 12e heure après l'inoculation.

L'élimination de l'antipyrine s'opère par l'urine, mais lorsque l'on injecte à un lapin une dose voisine de la dose mortelle, l'antipyrine n'est pas évacuée complètement, elle s'accumule dans l'organisme, et une deuxième injection, faite 24 heures après la première, occasionne la mort.

Expérience. — Lapin, 2 050 grammes, injection sous-cutanée 4 grammes d'antipyrine. Œdème assez étendu au point d'inoculation. Le lendemain, injection de la même dose d'antipyrine, suivie de l'apparition des symptômes d'intoxication, qui avaient manqué la veille, et de la mort de l'animal.

La même expérience répétée avec 2 grammes d'antipyrine injectée chaque jour à un lapin de 2000 grammes a amené la mort au bout de quatre inoculations. L'urine recueillie à l'autopsie renfermait de l'antipyrine dont nous avons décelé la présence par le procédé suivant : on acidifie avec 6 à 8 gouttes d'acide sulfurique pour 10 centimètres cubes, et on traite par une goutte de perchlorure de fer, qui donne une coloration rouge pourpre.

L'antipyrine ne se retrouve pas toujours dans la première urine émise après l'injection, même lorsque plusieurs heures séparent le moment de l'injection de celui de la miction.

Expérience. — Un lapin de 2400 grammes reçoit sous la peau 2 grammes antipyrine à 11 heures du matin. La première émission d'urine se fait à 3 heures et demie de l'après-midi ; elle ne renferme pas d'antipyrine. La seconde miction a lieu le lendemain à 4 heures du soir, après que l'animal a reçu dans la matinée, à 9 heures et demie, 2 grammes d'antipyrine; cette fois, l'antipyrine a passé dans l'urine.

En aucun cas, nous n'avons constaté de l'albumine dans les urines des animaux soumis à l'antipyrine pendant plusieurs jours, même lorsqu'ils avaient succombé à une intoxication par cette substance. Celle-ci ne semble donc pas provoquer de lésion rénale; du reste, à l'autopsie, le rein, comme les autres organes, ne présente rien d'anormal.

Il faut noter cependant, sous l'influence de l'antipyrine, la diminution de la sécrétion urinaire.

CHAPITRE III

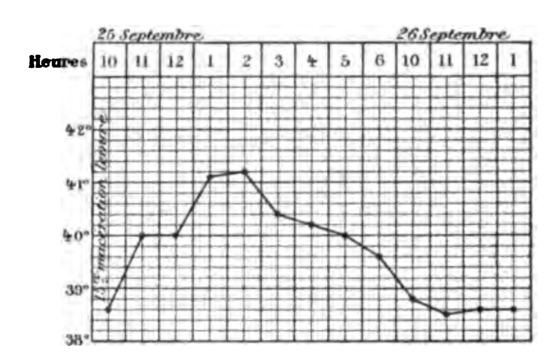
ACTION ANTITHERMIQUE

Connaissant les doses mortelles d'antipyrine pour le lapin, nous pouvions avec ces données aborder l'étude de son pouvoir antithermique.

Pour suivre avec précision l'influence de ce médicament sur la température, il nous fallait employer une substance pouvant provoquer en quelques heures une augmentation notable de chaleur, et vérifier sur l'animal la quantité d'anti-

pyrine nécessaire pour produire un abaissement de la colonne thermométrique.

En 1889, Roussy avait fait connaître dans différents mémoires les propriétés pyrétogènes de l'extrait aqueux de levure de bière et de levures alcooliques. Il isole de cette façon une diastase qui n'est autre que l'invertine et qui, desséchée, se présente sous l'aspect d'une fine poussière blanche, soluble dans l'eau. Injectée dans la veine de l'oreille d'un chien de 11 kil. 800 et à la dose de 10 milligr., dissous dans 10 cc. d'eau distillée, cette substance provoque une ascension thermique qui commence immédiatement après l'injection, atteint 0°,8 une heure après et 2°,5 trois heures



Courbe n° 1.

après. A partir de ce moment, la température baisse et 8 heures après l'injection, elle est redevenue normale.

Nous avons eu recours à ce même procédé pour produire chez nos animaux une fièvre artificielle. Nous faisions macérer pendant 48 heures, à la glacière, 100 grammes de levure pressée de distillerie dans 250 grammes d'eau distillée. On filtre sur papier au moment de s'en servir et l'on obtient de cette façon un liquide louche qui, injecté à la dose de 15 cc. dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin donne la courbe thermique ci-dessous. (Voir courbe I.)

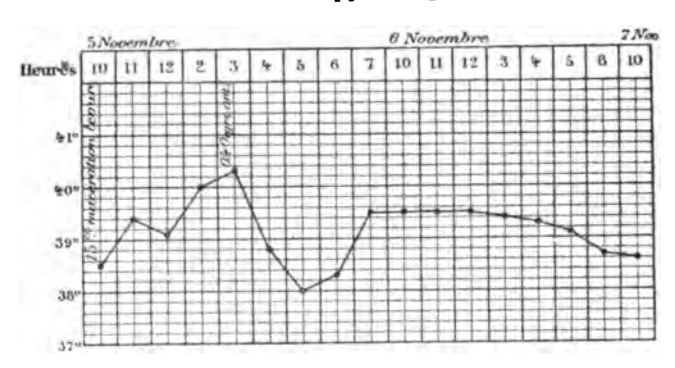
La température est prise d'heure en heure. L'augmentation de température se fait déjà sentir une heure après l'injection, et le chiffre le plus élevé est atteint par le thermo-

mètre 5 heures après. L'hyperthermie diminue progressivement. Le lendemain la température est normale.

Une macération de 24 heures possède un pouvoir thermogène moins actif. L'acmé se montre également 5 heures après l'injection, mais il n'est que de 2° supérieur à la température initiale.

Injectée sous la peau, la sucrase, même employée à forte dose (40 cc. de liquide de macération) ne produit qu'un accroissement de 1° et cela 7 heures après l'inoculation.

Quelle influence l'antipyrine peut-elle avoir sur cette



Courbe n° 2.

fièvre artificielle ? C'est ce que nous avons cherché en administrant cette substance :

1° Par la voie intra-veineuse ;

2° Par la voie sous-cutanée.

1° *Antipyrine injectée par la voie intra-veineuse.*

Expérience. — Lapin 2450 gr. reçoit à 10 heures du matin 15 cc. de macération de levure de 48 heures.

Température anale avant l'expérience 38°,4. A 3 heures, le thermomètre marque 40°,4, on injecte dans les veines 0gr,40 centigrammes d'antipyrine dissous dans 0 cc. 4 d'eau distillée et stérilisée.

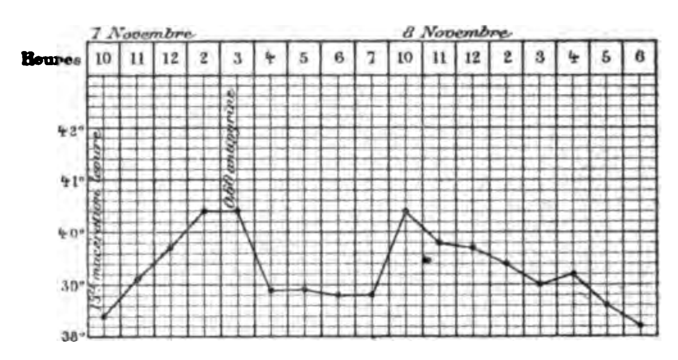
Une heure après, à 4 heures, la température tombe à 38°,8 ; elle est de 37°,6 à 6 heures du soir et remonte à 38°,3 à 7 heures.

Le lendemain à 10 heures du matin, le thermomètre s'élève de nouveau à 39°,5, s'y maintient pendant 4 heures et la température ne redevient normale que le surlendemain à 10 heures du matin.

On trouvera ci-dessus la courbe (n° 2) présentée par cet animal.

Dans une autre expérience, nous avons porté la dose d'antipyrine à 60 centigrammes, afin de vérifier si, une fois abaissée, la température se serait maintenue à un chiffre voisin de la normale (courbe n° 3).

On voit par l'examen des courbes thermiques 2 et 3 que l'action de l'antipyrine, injectée dans les veines, sur la fièvre artificiellement provoquée, est manifeste, puisque la température, après son absorption, s'abaisse brusquement de 1°,5, mais que cette action est fugace. Il semble que, sous l'in-



Courbe n° 3.

fluence du médicament, le pouvoir pyrétogène de la sucrase soit interrompu dans ses effets, mais non supprimé complètement. Dès que l'antipyrine a épuisé son action, la fièvre provoquée par la sucrase réapparaît ; elle continue à évoluer en se prolongeant même au delà de son terme habituel, lorsqu'on néglige l'emploi de l'antipyrine.

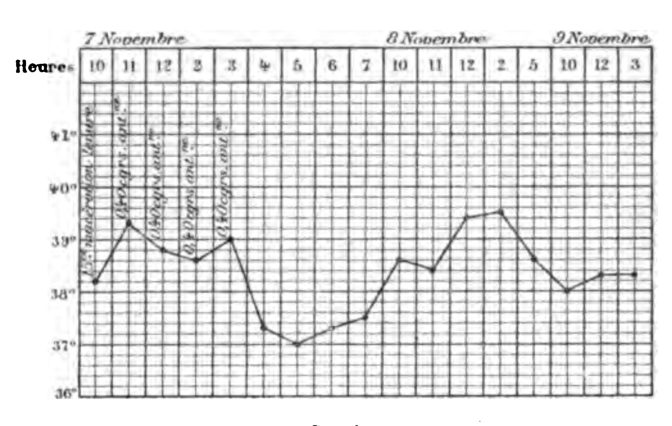
Une autre manière de vérifier cette fugacité de l'action antithermique de l'antipyrine se présentait à l'esprit : donner l'antipyrine à doses fractionnées d'heure en heure et voir si, sous son influence, la fièvre pouvait être complètement supprimée.

EXPÉRIENCE. — Lapin, 2000 grammes, reçoit à 10 heures du matin en injection intraveineuse 15 cc. macération de levure.

A 11 heures, la température a augmenté de 1° ; l'animal reçoit 0gr,40, d'antipyrine, dose que l'on répète à midi, 2 heures, 3 heures. La température ne descend que de quelques dixièmes de degré ; mais, immédiatement après la dernière injection, le lapin présente des phénomènes

d'intoxication, et la température tombe brusquement. Peu à peu, l'animal revient à la santé. Le lendemain de l'expérience, l'ascension thermique est bien manifeste, elle se prolonge jusqu'au surlendemain. (courbe n° 4).

Cette expérience justifie la remarque que nous faisions plus haut, à savoir que l'antipyrine semble s'accumuler dans l'organisme et ne pas s'éliminer aussi rapidement que certains auteurs l'ont prétendu. Nous avons dû cesser nos injections au bout de la quatrième, sous peine de voir l'animal



Courbe n° 4.

succomber et cependant la dose employée était bien éloignée de la dose mortelle.

La température s'est maintenue autour de la normale, quoiqu'un peu supérieure à cette dernière, pendant tout le temps que l'animal a reçu de l'antipyrine ; dès la suppression de cette substance, la recrudescence thermique a commencé pour continuer et suivre la marche caractéristique de la fièvre artificielle due à la sucrase.

Il est donc bien certain que l'antipyrine, même injectée dans les veines, condition très favorable cependant pour en obtenir le maximum d'effet, a une action antithermique qui ne se maintient guère au delà de quelques heures.

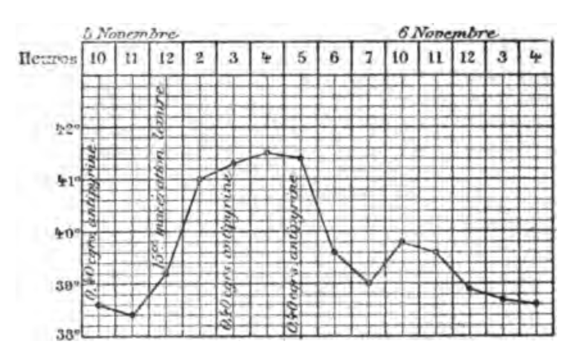
Puisque l'organisme du lapin ne se débarrasse pas immédiatement de l'antipyrine, il était indiqué de rechercher si l'administration préventive de ce médicament empêchait

l'évolution de la fièvre, comme le sulfate de quinine par exemple met à l'abri des accès de l'impaludisme.

EXPÉRIENCE. — Lapin, 2015 grammes, reçoit, à 10 heures du matin, 0gr,40 d'antipyrine en injection intra-veineuse. A midi, 15 cc. de macération de levure. A 2 heures, la température atteint 41° et continue à s'élever même après l'injection, à 3 heures de 0gr,40 d'antipyrine. Il faut répéter cette dose à 5 heures pour amener la chute de la fièvre (courbe n° 5).

L'antipyrine n'a donc aucun pouvoir préventif.

Nous avons vu que, après l'injection de la substance



Courbe n° 5.

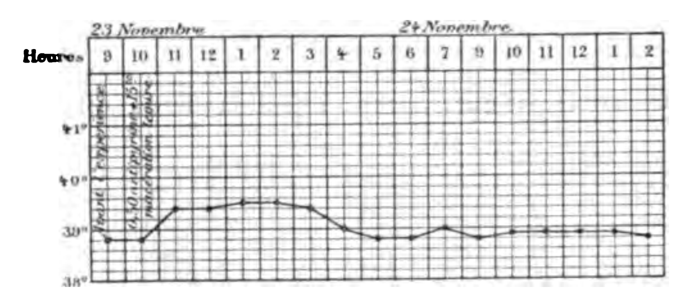
pyrétogène, il fallait, pour empêcher la production de la fièvre et maintenir la température au voisinage de la normale, administrer des doses fréquemment répétées d'antipyrine. Il existe toutefois un moyen plus efficace pour atteindre ce but, c'est celui qui consiste à injecter en même temps l'antipyrine et la sucrase. En faisant agir ces deux corps l'un sur l'autre, *in vitro*, la température, avec une dose de 0,40 centigrammes d'antipyrine, ne croît que de 0°,6, décrit un plateau pendant 5 heures et revient ensuite à la normale pour s'y maintenir définitivement (courbe n° 6).

2° *Antipyrine injectée par la voie sous-cutanée.*

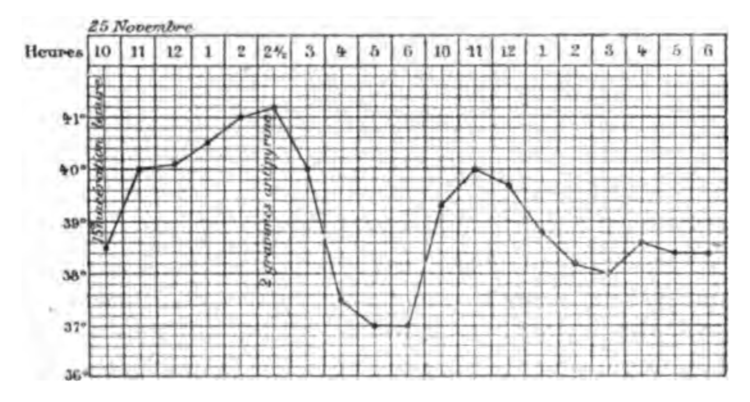
Dans cette nouvelle série d'expériences, nous avons injecté la macération de levure dans les veines, et l'antipyrine sous la peau. Nous avons suivi la même marche que précédem-

ment en administrant l'antipyrine *thérapeutiquement*, c'est-à-dire en cherchant à diminuer l'augmentation de température, et *préventivement*, c'est-à-dire en essayant d'empêcher la production de la fièvre.

Expérience. — Lapin 2 250 gr. reçoit dans la veine de l'oreille à 10 heures du matin 15 cc. macération de levure. La température



Courbe n° 6.



Courbe n° 7.

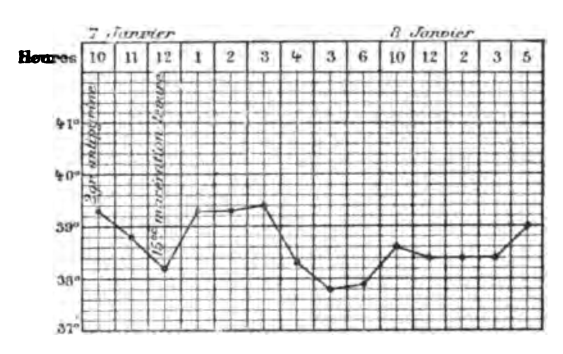
atteint 41°,2, à 2 h. 1/2. A ce moment injection sous-cutanée de 2 grammes antipyrine en solution dans 2 cc. d'eau distillée. Une demi-heure après l'injection, la température baisse et devient même inférieure à la température initiale. Mais, le lendemain, on constate à 10 heures du matin une recrudescence thermique qui prend fin à 11 heures. A 2 heures de l'après-midi, la température était redevenue normale (courbe n° 7).

Ici comme dans le cas de l'injection intra-veineuse, nous constatons l'action fugace mais certaine de l'antipyrine qui

suspend pour quelques heures la fièvre produite par la sucrase, mais ne la supprime pas complètement.

Action préventive de l'antipyrine administrée sous la peau.

Expérience. — Lapin 2 050 grammes, 2 grammes antipyrine dissous dans 2 cc. d'eau distillée injectés sous la peau à 10 heures du matin. Deux heures après, injection intra-veineuse 15 cc. macération de levure de 48 heures. La température qui a commencé à baisser sous l'in-



Courbe n° 8.

fluence de l'antipyrine jusqu'à 12 heures, marque une légère ascension qui atteint la température initiale, s'y maintient pendant 3 heures pour redescendre ensuite. Le lendemain de l'expérience, la température avait repris la courbe normale (courbe n° 8).

Nous avons répété plusieurs fois la même expérience et, à quelques dixièmes de degrés près, nous avons obtenu les mêmes résultats.

Il en résulte donc que l'action préventive de l'antipyrine est beaucoup plus active lorsque cette substance est injectée sous la peau ; administrée par cette voie, elle fait avorter un accès fébrile.

CHAPITRE IV

ACTION ANTITOXIQUE DE L'ANTIPYRINE

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le mélange, *in vitro*, d'antipyrine et de sucrase, injecté dans les veines,

produisait une augmentation presque insignifiante de la température si on la compare à celle que l'on obtient avec la sucrase seule. L'antipyrine mise en présence de la sucrase ne détruit pourtant pas cette diastase; elle n'en modifie pas les propriétés chimiques et les fonctions. Les expériences suivantes le démontrent :

On fait dissoudre 10 grammes de sucre dans 50 cc. d'eau et on ajoute à cette solution 5 cc. de liquide de macération de levure renfermant la sucrase et 1 gramme d'antipyrine.

Dans un second ballon, on mélange les mêmes quantités de sucre et de sucrase, mais sans antipyrine.

Les deux ballons sont portés à la température de 54°-56° la plus favorable, d'après A. Fernbach, pour la transformation du sucre cristallisable en sucre interverti.

Au bout d'une heure, on recherche dans chacun des ballons la quantité de sucre interverti qui s'est développé; on remarque qu'avec l'une ou l'autre des solutions de sucre, celle qui renferme l'antipyrine comme celle qui n'en contient pas, il faut 10 cc. 3 pour réduire 10 cc. de liqueur de Fehling.

Cette action négative de l'antipyrine sur les propriétés chimiques de la sucrase, mais positive sur son pouvoir thermogène, nous a conduit à rechercher ses effets sur certaines toxines microbiennes, animale et végétale. Nous avons expérimenté avec :

La toxine diphtérique ;
La toxine tétanique ;
Le venin des serpents;
Et l'abrine du jéquirity.

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE.

EXPÉRIENCE. — 7 *décembre*. *Cobaye*, 410 grammes. Injection sous-cutanée, 0gr,25 antipyrine dissous dans 0gr,25 d'eau distillée à 4 heures. A 4 h. 30 injection au même endroit de 3/10 cc. toxine diphtérique.

Mort le 9 décembre à 8 heures matin.

EXPÉRIENCE. — 7 *décembre*. *Cobaye*, 530 grammes. Injection sous-cutanée 0gr,25 antipyrine dissous dans 0gr,25 d'eau distillée à 4 h. 15. Une heure après, injection au même point de 3/10 cc. toxine diphtérique.

Mort, le 9 décembre à 10 heures du matin.

Un cobaye témoin reçoit la même dose de toxine diphtérique, il succombe le 9 décembre également, après avoir présenté comme les deux autres cobayes de l'œdème au point d'inoculation.

De ces expériences on peut conclure que l'action préventive de l'antipyrine vis-à-vis de la toxine diphtérique est nulle; les animaux inoculés périssent dans le même délai que le témoin.

EXPÉRIENCE. — 7 *décembre. Cobaye*, 460 grammes, reçoit à 3 h. 55 3/10 cc. toxine diphtérique sous la peau; à 4 h. 25 on lui injecte au même niveau 0gr,25 d'antipyrine[1].

Mort le 9 décembre à 12 h. 30 matin.

8 *décembre. Cobaye*, 490 grammes. Reçoit à 3 h. 50, 3/10 cc. toxine diphtérique, une heure après 0gr,25 d'antipyrine.

Mort le 9 décembre à 6 heures soir.

On voit donc que thérapeutiquement, même administrée une demi-heure après l'inoculation de la toxine, l'antipyrine ne peut empêcher la mort.

Mais son action est toute différente si on mélange *in vitro* avant l'injection l'antipyrine et la toxine.

EXPÉRIENCE. — 4 *décembre. Cobaye*, 380 grammes. Injection sous-cutanée 3/10 cc. toxine diphtérique + 0gr,10 d'antipyrine. Mort dans la nuit du 6 au 7 décembre avec un jour de retard sur le témoin qui reçoit la même dose de toxine + 1/2 cc. d'eau distillée et qui meurt dans la nuit du 5 au 6 décembre[2].

4 *décembre. Cobaye*, 340 grammes, 3/10 cc. toxine diphtérique + 0gr,20 d'antipyrine, résiste.

Le témoin succombe dans la nuit du 5 au 6 décembre.

4 *décembre. Cobaye*, 400 grammes, 3/10 cc. toxine diphtérique + 0gr,25 antipyrine, résiste.

Le témoin succomba dans la nuit du 5 au 6 décembre.

7 *décembre. Lapin*, 2 200 grammes, 1/2 cc. toxine diphtérique + 0gr,50 antipyrine en injection intra-veineuse. Mort le 9 décembre à 10 heures matin avec un jour de retard sur le lapin témoin qui succomba le 8 décembre à 10 heures du matin.

L'action *in vitro* de l'antipyrine sur la toxine diphtérique

1. Nous rappelons que cette solution d'antipyrine est de 1 gramme par cc. d'eau distillée. — Lorsque nous disons que nous injectons 0gr,25 d'antipyrine, il est bien entendu que c'est en solution aqueuse.

2. Nous avons eu soin d'injecter aux animaux témoins une quantité d'eau égale à celle qui dissolvait l'antipyrine afin que la toxine se trouve dans le même état de dilution dans tous les cas.

est bien manifeste et se fait déjà sentir à des doses très faibles ($0^{gr},10$). Nous avons répété plusieurs fois chaque série d'expériences et nous avons obtenu toujours les mêmes résultats.

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR LA TOXINE TÉTANIQUE.

Nous croyons inutile d'exposer en détails, comme pour la toxine diphtérique, les expériences que nous avons faites avec la toxine tétanique. Elles ont été conduites de la même façon et en employant les mêmes doses de toxine et d'antipyrine; elles ont abouti à des résultats absolument semblables. Tous les animaux témoins ont succombé; au contraire *les animaux qui avaient reçu le mélange ont résisté et n'ont présenté aucun symptôme de tétanos.*

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR LE VENIN DES SERPENTS.

EXPÉRIENCE. — 3 *décembre. Lapin,* 1 870 grammes 4 h. 40, injection de 1 milligramme venin de cobra dans les veines (dose mortelle en une demi-heure) + $0^{gr},50$ d'antipyrine.

Mort à 5 h. 25.

Action nulle.

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR L'ABRINE.

EXPÉRIENCE. — 4 *décembre. Cobaye,* 520 grammes, 1 milligramme abrine + $0^{gr},25$ antipyrine en injection sous-cutanée. Mort dans la nuit du 28 au 29 décembre.

Le cobaye témoin de même poids, injecté le même jour, avait succombé le 9 décembre.

21 *décembre. Cobaye,* 490 grammes, reçoit sous la peau 1 milligramme abrine + $0^{gr},50$ antipyrine; il survit après avoir présenté une eschare au point d'inoculation.

Le cobaye témoin est mort le 26 décembre.

L'antipyrine est donc antitoxique *in vitro* vis-à-vis de l'abrine, mais à un degré assez faible, puisqu'il faut employer des doses relativement élevées d'antipyrine pour empêcher la mort.

CHAPITRE V

ACTION ANTISEPTIQUE DE L'ANTIPYRINE

L'action antiseptique de l'antipyrine a déjà été étudiée par G. Roux, Rodet et Visbecq (*Lyon médical*, 1892). Ces auteurs ont expérimenté avec trois microbes, le *bacillus coli communis*, le *bacillus anthracis* et le *staphylocoque pyogène*.

Leur conclusion est que l'antipyrine est un antiseptique assez faible et que des doses énormes sont nécessaires pour empêcher les microbes de se développer. Injecté préventivement à des cobayes elle ne les met pas à l'abri de l'infection produite par le *bacillus coli communis* ou la *bactéridie charbonneuse*.

Thérapeutiquement, elle paraît avoir une légère action curative. Des cobayes inoculés avec le bacille du charbon et auxquels on injecte 0gr,20 d'antipyrine par jour, résistèrent un peu plus longtemps que les animaux témoins. Quant au *bacillus coli communis* un cobaye antipyriné aurait même été sauvé.

Nous avons fait quelques recherches sur la propriété antiseptique de l'antipyrine en faisant agir cette substance chimique sur le microbe du charbon et sur le bacille de la diphtérie.

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR LA BACTÉRIDIE CHARBONNEUSE.

A 5 cc. de bouillon de bœuf stérilisé, on ajoute des doses croissantes d'antipyrine en solution stérilisée 0gr,5, 0gr,10 0gr,20, 0gr,30, 0gr,40, 0gr,50. On ensemence ensuite avec une culture de vingt-quatre heures de bacille charbonneux.

Au bout de vingt-quatre heures dans l'étuve à 37°, les tubes renfermant 0gr,5 et 0gr,10 d'antipyrine sont franchement troubles et la culture est aussi abondante que dans le tube témoin. Avec 0gr,20, la culture est moins abondante, les microbes sont réunis en grumeaux au fond du tube. Avec 0gr,30

le bouillon est à peine troublé. Avec $0^{gr},40$ et $0^{gr},50$ le bouillon reste complètement limpide.

Réensemencées sur gélose, les cultures additionnées de $0^{gr},5$, $0^{gr},10$, $0^{gr},20$ d'antipyrine donnent des colonies très abondantes. Celles renfermant $0^{gr},30$ ne donnent qu'une seule colonie.

A 5 cc. de culture en bouillon de bacille charbonneux âgée de vingt-quatre heures, on ajoute $0^{gr},5$, $0^{gr},10$, $0^{gr},20$, $0^{gr},30$, $0^{gr},40$, $0^{gr},50$ d'antipyrine en solution stérilisée, et on laisse en contact pendant une heure. On reporte sur gélose chacune des cultures en bouillon : elles fournissent toutes d'abondantes colonies.

On injecte à des cobayes 1/2 cc. de culture charbonneuse de vingt-quatre heures ayant subi pendant une heure le contact de $0^{gr},5$, $0^{gr},10$, $0^{gr},20$, $0^{gr},30$, $0^{gr},40$, $0^{gr},50$ d'antipyrine.

Tous ces animaux succombent dans le même laps de temps que le cobaye témoin; seul, le cobaye qui a reçu la culture renfermant $0^{gr},50$ d'antipyrine meurt avec un jour de retard.

Enfin si, pendant cinq jours successivement, on ensemence des bactéridies charbonneuses dans du bouillon, additionné de $0^{gr},15$ d'antipyrine, on constate que la bactéridie, après ces cinq passages, a conservé sa virulence primitive et tue le cobaye à la dose de 1/2 cc. dans l'espace de trente heures.

Les résultats de ces expériences concordent avec ceux obtenus précédemment par les auteurs lyonnais; ils permettent de conclure à l'action légèrement antiseptique de l'antipyrine vis-à-vis de la bactéridie charbonneuse et à la conservation de la virulence de ce micro-organisme après plusieurs passages dans un milieu antipyriné.

ACTION DE L'ANTIPYRINE SUR LE BACILLE DE LA DIPHTÉRIE.

La même série d'expériences a été faite avec le bacille de la diphtérie; les conclusions qui en découlent sont identiques à celles qui s'appliquent au bacille charbonneux tant

au point de vue de la conservation de la virulence qu'à celui de la persistance de la vitalité.

*
* *

Comme conclusion générale de ce travail nous pouvons faire observer que l'action antithermique de l'antipyrine est bien manifeste, et qu'elle amène sûrement une chute de la température. Mais cette action ne dure pas longtemps; elle s'épuise plus rapidement que la cause qui produit la fièvre, et, de ce fait, l'antipyrine est un médicament qui s'attaque à l'hyperthermie d'origine toxique, mais n'a qu'une faible influence sur la cause de ce phénomène.

Que l'antipyrine diminue l'hyperthermie en provoquant une vaso-dilatation périphérique ou en exerçant son action sur les centres thermogènes, peu importe, le résultat de son administration est le même.

De nos expériences, il ressort que l'antipyrine donnée à titre *préventif* par la voie intra-veineuse, n'empêche pas l'évolution d'un accès fébrile. Mais injectée *sous la peau*, elle a une influence bien marquée sur la marche de la fièvre.

Si l'on veut maintenir la température au degré où l'a fait tomber une première dose d'antipyrine, il faut administrer ce médicament à intervalles suffisamment rapprochés, et saturer en quelque sorte l'organisme malade. Mais, en pareille circonstance, peut-être serait-il préférable de l'injecter sous la peau au lieu de le donner par la bouche. L'extrême solubilité de cette substance rend très facile la première voie d'absorption et met à l'abri des troubles gastriques qu'éveille l'antipyrine en arrêtant, même à très faible dose, l'action digestive de la pepsine, comme l'ont montré Chittenden et Stewart.

Alors que l'on ne connaissait que les propriétés antifermentative et antiputride de l'antipyrine, des cliniciens avaient déjà préconisé son emploi dans le traitement des maladies infectieuses. Clément et Bondet, de Lyon, en font le remède spécifique du rhumatisme articulaire aigu dont il hâte l'évolution. La pneumonie, l'érysipèle, la fièvre typhoïde, ont subi d'après ces mêmes auteurs une sorte d'arrêt brusque,

grâce à l'antipyrine. « Loin de fermer le rein à l'élimination des toxines, ce médicament modifie très heureusement les néphrites secondaires dans les maladies infectieuses. La néphrite scarlatineuse est justiciable de l'antipyrine. M. Clément a administré l'antipyrine dans un cas d'éclampsie scarlatineuse et a la conviction d'avoir été utile à son malade. » (*Lyon médical*, 1892, p. 333.)

Les succès obtenus par MM. Clément et Bondet sont dus, très vraisemblablement, à l'action antitoxique de l'antipyrine. Cette propriété si intéressante, que nos expériences ont bien mise en lumière, peut trouver en effet d'importantes applications en thérapeutique. On a vu que le mélange d'antipyrine et de toxine diphtérique ou tétanique, injecté aux animaux n'était plus mortel.

Ce pouvoir nettement antitoxique *in vitro* de l'antipyrine peut être mis à profit dans le traitement de la diphtérie et du tétanos. Ce qui fait la gravité de chacune de ces affections, c'est la présence dans l'organisme du malade des produits solubles microbiens sécrétés en abondance et absorbés au niveau de la fausse membrane diphtérique ou de la plaie souillée par le bacille du tétanos. La première indication à suivre dans la thérapeutique de ces maladies est donc de détruire sur place la toxine au fur et à mesure de sa production. A la liqueur de Labarraque qui remplit bien ce rôle vient s'ajouter maintenant l'antipyrine.

Celle-ci sera employée en solution, 2 à 3 p. 100 par exemple, pour les lavages du pharynx dans les cas d'angine diphtérique, ou à l'état solide pour le pansement des plaies que l'on soupçonne pouvoir engendrer le tétanos. Mise en contact avec les microbes, l'antipyrine détruira au fur et à mesure leurs produits de sécrétion, et empêchera l'organisme d'être intoxiqué par eux [1].

1. Les bons effets obtenus avec l'antipyrine dans le traitement de la chorée de Sydenham sont peut-être attribuables au pouvoir antitoxique de ce médicament si, comme le prétend Triboulet, cette affection est de nature infectieuse.

V

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ENDOCARDITE AIGUE

Par le Dr **Peter F. HOLST**
Chef de service à l'hôpital d'État à Christiania.

> Quoi qu'il en soit, il est d'ores et déjà établi que l'endocardite est, d'une façon générale, une des manifestations de l'infection, qu'elle est le résultat de l'action sur l'endocarde non pas d'un microbe pathogène, mais de microbes pathogènes très divers et dont le nombre augmentera encore.
>
> HANOT.
> (*De l'endocardite aiguë*. p. 23).

On ne se trompe assûrément pas en admettant que toutes les endocardites aiguës ont des rapports plus ou moins intimes avec les microbes. En ce qui concerne l'endocardite maligne, l'importance des microbes est prouvée depuis longtemps; il n'en est pas de même des endocardites rhumatismales et verruqueuses; parfois on y trouve des microbes, parfois on n'en trouve pas du tout. Pourtant il est plus que probable que les endocardites rhumatismales ont aussi une origine microbienne. En supposant que les endocardites rhumatismales sont causées par des microbes, on peut présumer ou que les microbes se trouvent dans les valvules malades (bien que nous n'ayons pas encore de méthodes infaillibles pour en démontrer l'existence dans tous les cas), ou que les microbes pullulent quelque part dans l'organisme, plus ou moins éloignés de la valvule malade et qu'ils produisent de là l'endocardite par leurs toxines. Un tel effet des toxines, à

distance n'est qu'un phénomène bien connu dans la pathologie, et d'un autre côté l'endocardite semble être un réactif assez délicat vis-à-vis de certains poisons chimiques. Quelque vraisemblable que soit l'existence de telles endocardites toxiques, elle n'est cependant pas encore exactement prouvée.

Si la pathogénie de l'endocardite rhumatismale est encore assez hypothétique, notre connaissance de l'endocardite ulcéreuse n'est pas non plus tout à fait éclaircie. Les recherches bactériologiques des dernières années ont beaucoup changé nos opinions sur cette maladie. Nous ne pouvons plus nous ranger du côté de M. Senhouse Kirkes à qui revient sans doute l'honneur d'avoir le premier donné la description de l'endocardite maligne : nous ne pouvons plus considérer la maladie comme une entité morbide spécifique, ainsi que par exemple la pneumonie croupeuse, la fièvre typhoïde, etc., la maladie est un syndrome ayant pour cause des espèces diverses de microbes, suivant les différents cas. Et encore, avec notre connaissance actuelle des microbes pathogènes nous sommes forcés de croire que le même microbe qui produit une fois une endocardite maligne peut bien produire une autre fois une endocardite bénigne ; il est entendu que ce n'est pas la maladie qui est spécifique, c'est le microbe et celui-ci varie dans ses effets biologiques.

Parmi les microbes qu'on a trouvés dans les valvules atteintes d'endocardite maligne il y en a quelques-uns qu'on n'a pas — au moins pas avec exactitude — pu identifier avec les espèces précédemment connues et qui par conséquent seront au préalable considérés comme appartenant exclusivement à l'endocardite maligne, tels que le bacille de Gilbert et Lion, plusieurs espèces trouvées par Weichselbaum, peut-être aussi un microbe signalé par Dauber et Borst[1] qui a pourtant une très grande ressemblance avec le gonocoque.

Je vais rapporter un cas d'endocardite maligne où, dans le sang recueilli avant le décès, on a découvert par

1. *Deutsche Archiv f. klin.Medic.*, Bd 56, Heft 384.

la culture l'existence d'un micro-organisme qui, à mon opinion, ne peut être identifié avec aucune des espèces connues jusqu'à présent et par conséquent doit présenter quelque intérêt. A l'autopsie on a pu constater au microscope dans les valvules malades un micro-organisme qui ressemblait tout à fait à celui dont l'existence dans le sang recueilli avant le décès avait été démontrée par la culture.

Voici un résumé de l'histoire de la maladie :

La malade, âgée de 19 ans, exerçant la profession de bonne, est entrée à l'hôpital (hôpital d'État) le 6 février 1896, elle y a succombé le 27 février. Son père est mort de tuberculose pulmonaire, sa mère ainsi que ses frères et sœurs (au nombre de sept) sont actuellement vivants et jouissent d'une bonne santé. La malade avait toujours été chétive, enfant elle a été atteinte par le rachitisme, par la scarlatine, par des convulsions, par la rougeole et plusieurs fois par la bronchite; par contre, elle n'a jamais eu de rhumatisme aigu et n'a jamais souffert de battements de cœur avant sa maladie actuelle. L'été dernier elle a eu la chlorose et s'est affaiblie tellement qu'étant à bout de forces elle a été obligée de donner congé comme bonne. En même temps elle a eu de la dyspepsie avec douleurs dans l'épigastre, pyrosis, éructations, vomissements et constipation; depuis l'âge de 18 ans elle a toujours eu une toux sèche qui, notamment l'automne passé, avait été assez dure avec un sputum abondant muco-purulent où cependant il n'y avait jamais eu de sang. La malade n'a pas encore été réglée, n'a jamais eu de flueurs blanches, d'écoulements vaginaux ni de douleur en urinant. Dans les derniers temps elle a un peu maigri. Le 15 janvier, la malade a eu un accès de frisson suivi d'une transpiration abondante; quelques jours avant, elle avait été un peu souffrante, mais elle ne pouvait pas donner des renseignements exacts sur la nature de son malaise. A partir de cette date elle a eu des frissons assez fréquents, presque quotidiens, et ils ont toujours été suivis d'une transpiration abondante. Elle a eu de la courbature; mais jamais de douleurs aux jointures, elle n'a pas éprouvé non plus de fréquents besoin d'uriner ni de dysurie; de temps en temps elle a eu des vomissements assez violents, elle affirme n'avoir jamais eu de blessure ou excoriation sur la peau. Quelque temps après le premier accès de frisson, les extrémités inférieures et la figure ont été œdématiés. Puis elle sentait dans la région précordiale des douleurs qui rayonnaient vers le bras gauche. Le médecin qui avait été appelé a fait le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire compliquée d'une maladie du cœur et a demandé qu'elle fût transportée à l'hôpital.

État actuel, le 6 février (jour de l'entrée à l'hôpital). — La malade est pâle, mais pas maigre. elle se plaint d'avoir soif et de sentir une douleur piquante dans la région interscapulaire. Le pouls est fréquent, 120;

il est régulier; respiration 34; température 39°, 3. La langue humide, pas saburrale, la figure un peu gonflée, des traces d'œdème sur les paupières, sur le sternum et aux membres inférieurs. La matité du cœur commence à la 4° côte, ne va pas au delà du bord gauche du sternum; le cœur bat dans le 5° espace intercostal dans la ligne mamelonnaire, et un peu au delà; au-dessus de l'apex on perçoit un frémissement systolique court et assez faible; en auscultant on entend un souffle systolique court et assez long qu'on entend le plus distinctement au-dessus de l'apex, mais qu'on entend aussi à la base. Le second bruit au-dessus de l'artère pulmonaire est distinctement accentué; la respiration est des deux côtés normale, seulement on entend par-ci par-là quelques râles. Le foie n'est pas augmenté, la matité de la rate commence à la 7° côte, elle ne dépasse pas la ligne costo-claviculaire; la rate n'est pas palpable. La paroi de l'abdomen est un peu distendue par météorisme; en percutant, le son est partout tympanitique, excepté du côté gauche où le son est un peu moins clair et où la palpation est aussi un peu douloureuse. L'urine est sanguinolente, d'une réaction acide, sa densité est 1020; elle contient de l'albumine; par examen microscopique on y voit de nombreux globules rouges et quelques cylindres granulés. Le crachat muco-purulent ne contient pas de bacilles de Koch.

Le 12 février : température 39°,3 le soir, 37°,6 le matin; la diurèse est de 400 cm. cubes. Le pouls est accéléré, 120, dicrote; la respiration 38. Pendant le séjour à l'hôpital la température de la malade a varié de 40°,2 à 39°,5, mais sans accès de frisson; pendant les dernières vingt-quatre heures elle a eu la diarrhée et des vomissements; elle tousse; les crachats, qui ne sont pas très abondants, contiennent des traces de sang. Elle a la voix un peu rauque; la diurèse a varié pendant les derniers jours entre 200 et 500 cm. cubes; un groupe de vésicules d'herpès sur la joue gauche.

La matité du cœur se présente à partir de la quatrième côte et passe le bord gauche du sternum d'un centimètre. Le cœur bat très distinctement dans les cinquième et sixième espaces intercostaux jusqu'à la première ligne axillaire. L'auscultation donne les mêmes résultats que lors de l'entrée à l'hôpital; au-dessus des poumons on entend les mêmes râles bronchitiques, la rate est augmentée, l'abdomen offre les mêmes signes physiques qu'à l'entrée.

14 févr.	Temp. :	39°,2	le soir,	38°,2	le mat..	Diurèse	200.
15 —	— :	38°,8	—	37°,7	—	—	400. Elle délire parfois.
16 —	— :	38°,2	—	37°,5	—	—	900.
17 —	— :	37°,1	—	36°,5	—	—	»
18 —	— :	35°,2	—	35°,7	—	—	»
19 —	— :	36°,1	—	36°,8	—	—	»
20 —	— :	35°,1	—	37°,7	—	—	300.

L'état s'aggrave toujours, il y a incontinence de selles et d'urine. L'urine contient toujours du sang et de l'albumine; le microscope

découvre de nombreux globules rouges et des cylindres granuleux et épithéliaux.

21	février.	Tempér.	: 38°2	le soir,	36°3	le matin.	Diurèse	100
22	—	—	: 37°6	—	37°6	—	—	200
23	—	—	: 37°0	—	37°3	—	—	300
24	—	—	: 37°3	—	37°3	—	—	300
25	—	—	: 36°5	—	36°5	—	—	»

Hier il y a eu six accès de convulsions épileptiformes. Elle se plaint aujourd'hui de douleurs à l'épaule droite; l'examen de la jointure ne peut rien démontrer d'anormal, excepté la douleur par pression. Les phalanges de la main droite sont enflées et bleuâtres ; sur le pied droit on aperçoit de l'œdème et de la cyanose. Les signes physiques des organes de la poitrine et de l'abdomen n'ont pas essentiellement changé les derniers jours.

26 février. 37°,5 matin, 36°,0 soir. Trois attaques de convulsions durant quelques minutes. Pendant les attaques, la malade perd connaissance et ne la reprend pas complètement après.

27 février. La malade est morte ce matin.

L'autopsie, qui a eu lieu quatre heures après le décès, a donné les résultats suivants :

Examen extérieur. — Le corps est amaigri; la rigidité cadavérique insignifiante. On ne relève aucun signe de lésion extérieure.

EXAMEN INTÉRIEUR

Cavité pectorale; le diaphragme se trouve près de la 5e côte du côté droit et gauche. Les poumons se contractent à peine quand la cavité pectorale est ouverte. Le cœur avec le péricarde se fait voir comme d'habitude. La cavité péricardique contient un liquide limpide et séreux d'à peu près 50 cm. cubes; les parois du péricarde sont lisses et miroitantes, on y trouve quelques petites ecchymoses. Le cœur à la grandeur normale, peut-être un peu davantage, poids de 240 grammes.

Au milieu des valvules mitrales, notamment au milieu de l'antérieur il y a deux végétations de la grandeur d'un pois, ou plutôt deux parties ulcérées couvertes de thrombus assez grands, où l'on voit quelques points jaunes ou blancs. Après avoir enlevé les thrombus on aperçoit que les excroissances font une ulcération inégale, couverte de petites protubérances grisâtres et assez dures. La partie ulcéreuse se trouve au niveau du bord libre des valvules et se prolonge vers leur base. Particulièrement sur la moitié gauche de la valvule postérieure, il y a comme une bande produite par des végétations verruqueuses grisâtres et assez solides; de plus il y a des végétations semblables, dispersées comme de petits îlots sur toute la valvule. La valvule mitrale entière est un peu épaissie et raccourcie. Pour les autres valvules il n'y a rien d'extraordinaire excepté les nodules de la valvule de l'aorte qui semblent un peu grossis. Les cavités du cœur ont une capacité ordinaire bien que celle de gauche soit peut-être un peu agrandie. La musculature est pâle,

d'épaisseur normale ; plus de 1 centimètre pour la paroi du ventricule gauche et 3, 8 mm. pour le ventricule droit. Dans l'artère coronaire antérieure, à environ 2 centimètre de la pointe du cœur il y a un petit foyer purulent. Un foyer semblable se trouve dans une des petites artères de la paroi antérieure du ventricule gauche près de la pointe ; en raison de ceci la musculature de la pointe montre une dégénérescence graisseuse considérable.

Dans *les poumons* on aperçoit, par-ci et par-là, de petit îlots infiltrés, dont les coupes montrent une surface granulée et légèrement élevée ; puis les lobes inférieurs des deux côtés sont à peu près vides d'air et ont une consistance solide. La rate est considérablement augmentée de volume, son poids est de 330 gramme ; elle est d'une consistance solide. A la surface se trouvent 4 petits infarctus blancs. Le *foie*, assez grand, a une forme et une consistance normales. — *Reins*. La capsule est facile à détacher ; la surface présente des taches hémorrhagiques punctiformes en grand nombre ; à la surface du rein droit se trouve une cicatrice en forme d'infarctus à demi résorbé, et, tout près de là, une partie un peu proéminente et assez ramollie, de la grosseur d'une noix, dans laquelle il y a des taches et des points jaunes. La coupe découvre que cette partie consiste en un infarctus nécrotique correspondant à la ramification d'une artère obstruée par un embolus. Dans la circonférence de cet infarctus il y a de petits foyers purulents. La coupe du rein montre en général que la limite entre la substance corticale et les pyramides est peu marquée. — Les *uretères* et les bassinets, l'utérus et le vagin sont normaux. — Le *cerveau* : par-ci, par-là, on voit des petites hémorrhagies en stries et en taches subarachnoïdiennes. Dans l'une des petites ramifications de l'artère de la fosse sylvienne on remarque un foyer purulent de la grandeur d'un pois. Dans la couche optique de droite il y a une petite hémorrhagie. La cervelle est pâle.

L'histoire de la maladie dont nous venons de donner le résumé n'offre pas au point de vue clinique d'aspect extraordinaire. Les accès de frisson, la marche de la température, l'examen du cœur, l'augmentation en volume de la rate la présence du sang et des cylindres épithéliaux dans l'urine font supposer l'existence d'une pyémie avec une localisation primaire ou secondaire à l'endocarde de la valvule mitrale, c'est-à-dire une endocardite ulcéreuse.

Ce que le cas présente d'intéressant se rapporte notamment aux examens bactériologiques du sang qui ont été faits à plusieurs reprises durant la maladie, et aux résultats que ces examens ont donnés. Quatre examens du sang ont été faits à différentes époques : le 7 février, à 10 heures du matin,

(temp. 36°2), et le soir à 7 heures de l'après-midi (temp. 40°1), le 13, à 10 heures du matin (temp. 37°0), et enfin le 16, à 7 heures de l'après-midi (temp. 37°4). Dans chaque examen une des grandes veines de l'avant-bras fut ponctionnée par une seringue stérilisée, et environ 10 cm. cubes du sang furent aspirés; immédiatement après l'aspiration, le sang a été ensemencé dans du bouillon et dans du bouillon mêlé à du sérum; sur la gélose, le sérum, etc.; 10 à 20 tubes furent ensemencés chaque fois. Après l'ensemencement les tubes ont été déposés dans l'étuve à 37°. Tous ces examens ont donné absolument les mêmes résultats en tant qu'il ne pousse qu'une seule espèce de microbe dans les tubes ensemencés, et c'est surtout dans les tubes du bouillon qu'il a poussé. Le sérum et la gélose ensemencés furent stériles, en faisant exception de quelques tubes où le sang était ensemencé entre deux couches de gélose (une petite quantité de gélose liquifiée est versée au-dessus du sang déjà ensemencé à la surface de la gélose solide).

Le microbe trouvé dans ces cultures présente sous plusieurs rapports des qualités très caractéristiques; et je n'ai pu en trouver la description dans la littérature qui était à ma portée, mais, après les examens que j'ai faits, il est vraisemblable que le micro-organisme trouvé était la cause de la maladie; j'indiquerai d'abord les qualités essentielles des cultures et du microbe.

Culture dans le bouillon. — Quand on verse dans un tube contenant du bouillon stérilisé quelques cm. cubes du sang frais, le sang va se coaguler en une masse irrégulière qui s'attache irrégulièrement aux parois de l'éprouvette. Trois ou quatre jours après que le sang de notre malade était semé dans le bouillon on apercevait dans le coagulum même de tout petits points grisâtres et ronds; les jours suivants, de nouveaux points surgissent et les précédents grandissent. Au bout de huit jours les points ont atteint la grandeur d'une tête d'épingle; la couleur en a changé, ils sont devenus un peu brunâtres ou grisâtres et présentent sous la loupe un centre opaque et une périphérie plus claire et un peu irrégulière; le bouillon autour du coagulum reste limpide (pl. I).

Le nombre des colonies varie dans les différents tubes; dans quelques-unes il y en avait une trentaine, dans d'autres un nombre plus restreint; mais, comme je viens de le dire, il y en avait un certain nombre dans tous les tubes de bouillon. Les colonies ne dépassent jamais la grandeur d'une tête d'épingle quel que soit le laps de temps qu'elles restent dans l'étuve.

Au moyen de ces cultures mères dans le bouillon j'en fais l'ensemencement de nouveaux tubes, bouillon, sérum, gélose, etc. Mais tous les tubes sont restés stériles. Cependant le procédé suivant a produit des cultures. Le coagulum d'une des cultures primaires fut broyé dans un mortier stérilisé, en sorte que les colonies furent écrasées autant que possible, Avec cette masse broyée, j'ai ensemencé plusieurs tubes de bouillon et à chacun des tubes j'ai ajouté 1 ou 2 cm. cubes du sang pris sur un homme sain; les tubes ont ensuite été déposés dans l'étuve à une température de 37°, et après trois ou quatre jours il y a poussé le même microbe que dans les premiers tubes : dans le coagulum seul apparaissaient de petites colonies d'un aspect analogue à celui de la première génération. La culture de cette seconde génération était cependant moins abondante et plus longue à se développer que les cultures mères. Le développement fut encore plus lent et moins abondant pour la troisième génération (obtenue comme auparavant dans le bouillon additionné de sang frais), et s'y arrêta, car les tubes ensemencés avec les colonies de la troisième génération sont tous restés stériles. Toutes ces cultures obtenues de cette manière dans du bouillon mélangé de sang présentaient absolument le même aspect, non seulement au point de vue macroscopique mais aussi microscopique.

En examinant au microscope une de ces colonies dans une préparation colorée au violet de gentiane, on voit que la colonie est composée de tout petits coccus qui sont disposés le plus souvent isolés, quelquefois rangés par deux, quelquefois groupés en chaîne très courte ou en petits amas; les coccus ne sont pas tous ronds, il y en a qui sont allongés, tous sont beaucoup plus petits que les gonocoques et les streptocoques. Ils ne se colorent pas par la méthode de Gram.

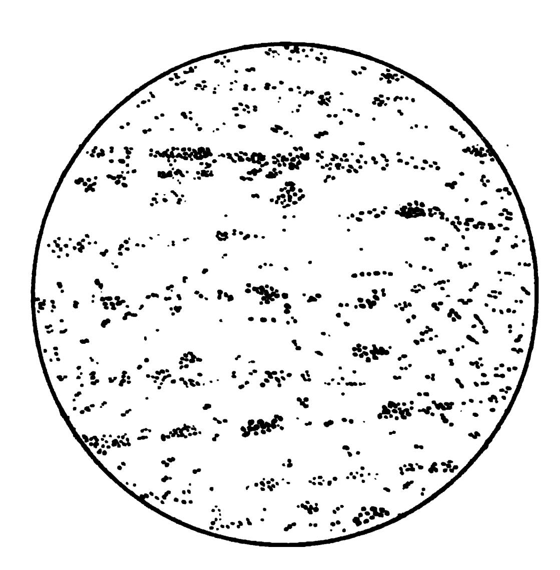
Culture sur gélose. — En semant du sang de la malade dans la gélose (comme nous l'avons dit au-dessus, entre deux couches de la gélose), il a poussé dans quelques tubes des colonies; parfois le développement était assez abondant, le plus souvent il était faible. Ces colonies sont aussi rondes, grises ou gris brun, les plus grandes sont presque deux fois plus grandes que celles des cultures dans le bouillon. Dans quelques tubes on voit dans la couche mince de sang au milieu de la gélose un nombre de toutes petites colonies, se groupant autour des plus grandes. L'aspect microscopique des cultures de gélose ressemble absolument à celui des colonies dans la culture de bouillon; et les rapports sont les mêmes au point de vue tinctorial (les microbes se colorent bien dans la solution de bleu de méthylène de Löffler, dans la solution aqueuse de violet de gentiane; mais ils ne se colorent pas par la méthode de Gram). J'ai réussi à faire pousser ces cultures dans gélose à une deuxième et quelquefois à une troisième génération, en les semant dans du bouillon mélangé de sang frais ou en les cultivant dans des tubes à bouillon vides d'air.



Dans les cultures de bouillon dans le vide les microbes se développent comme un sédiment blanc et poudreux au fond du tube en laissant le bouillon au-dessus limpide; en secouant le tube on voit dans le sédiment de petits points blancs et ronds. J'ai essayé d'obtenir le développement d'une deuxième génération en me servant des colonies anaérobies, que j'ai ensemencées dans différents milieux, mais je n'ai pu réussir que dans le tube de bouillon mélangé de sang frais et dans un seul tube de gélose où quelques petites colonies rondes et incolores ont poussé sur la surface de la gélose; ces colonies sont, après avoir passé quelques jours dans l'étuve, si petites, que c'est à peine si on les distingue à l'œil nu;

vues sous la loupe les colonies ont l'aspect de petites gouttes d'eau. Sous le microscope on voit que les colonies consistent en tout petits coccus un peu irréguliers; ils ne se colorent pas par la méthode de Gram. Des lapins, des cobayes, des souris furent inoculés par les cultures et avec le sang de la malade, mais sans aucun effet.

Examen histologique et bactériologique des organes. — L'autopsie a été faite comme on l'a déjà dit, par M. le D[r] F. Harbitz, chef du laboratoire de l'institut pathologique, à l'obligeance duquel je dois les renseignements suivants :



Dans les préparations en lamelles obtenues au moyen des excroissances des valvules malades, on voit après la coloration au bleu de méthylène de Löffler de nombreux petits coccus qui se manifestent tantôt comme monocoques, tantôt comme diplocoques; la forme en est le plus souvent ronde ; par-ci, par-là, on en voit qui ressemblent aux gonocoques; mais on ne les remarque jamais dans l'intérieur des cellules; les microbes se décolorent par la méthode de Gram.

Dans la préparation en lamelles obtenues par l'abcès du rein, on voit de grands et nombreux coccus ronds qui se colorent bien par la méthode de Gram.

On a fait des ensemencements avec le sang du cœur, les végétations des valvules malades, l'abcès du rein et la pulpe de rate dans les milieux ordinairement employés et aussi dans du bouillon auquel on a ajouté du sang frais

humain, tous ces tubes furent stériles, sauf ceux qui étaient ensemencés avec le contenu purulent d'abcès du rein ; dans ces tubes il a poussé le staphylococcus aureus.

Dans les coupes des valvules malades, les végétations se présentent sous le microscope comme une masse menue et granulée, qui petit à petit se perd dans la substance propre de valvules sans limite bien distincte. On ne remarque aucune démarcation nécrotique, aucune infiltration leucocytaire. Au bord des végétations (coloration faite par le bleu de méthylène de Löffler, avec la vésuvine ou la cochenille), il se forme un ruban continu et sinueux qui consiste en amas confluents, prenant fortement la couleur employée ; de petits amas semblables se trouvent aussi isolément dans les partis centrales des végétations. Dans ces masses qui, par leur structure et leur forme ressemblent aux masses zoogléiques des végétations de l'endocardite maligne, la région du bord est plus colorée que celle du centre. Dans les coupes colorées avec le bleu de méthylène de Löffler, on aperçoit à un fort grossissement que les masses colorées consistent en coccus très petits du même aspect que les microbes, vus dans la préparation en lamelles des végétations des valvules malades ; on ne voit nulle part des microbes dans les cellules ; à plusieurs endroits, notamment au centre des masses, il est impossible de distinguer les microbes à cause de leur agglomération. Les microbes se décolorent par la méthode de Gram.

Sur les coupes faites dans l'abcès de l'artère coronaire du cœur on ne peut pas découvrir des microbes.

On ne saurait douter que le microbe trouvé dans le sang et dans les valvules malades est la cause de la maladie, bien que l'expérience faite sur les animaux ait donné un résultat négatif. Et comme je ne peux pas identifier ce microbe à aucune des espèces jusqu'ici connues, je l'ai cru digne d'une description.

Quant au staphylococcus trouvé dans l'abcès du rein, on n'y peut voir que la manifestation d'une infection secondaire et locale.

Par quelle voie le microbe trouvé dans le sang et dans l'endocarde a-t-il pénétré dans l'organisme? Ce fait n'est point éclairci.

VI

DU CANCER MUSCULAIRE LISSE EN GÉNÉRAL

ET DE CELUI DE L'UTÉRUS EN PARTICULIER

PAR MM.

J. PAVIOT et **L. BÉRARD**

Ex interne des hôpitaux à Lyon
Préparateur du laboratoire d'anatomie pathologique.

Ex-interne des hôpitaux de Lyon
Prosecteur à la Faculté.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET DE LA CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS)

Nous ne serions pas étonnés que nombre de lecteurs, fidèles aux traditions classiques, ne veuillent pas nous suivre dans la voie où nous allons nous engager; en effet, avant de commencer l'étude des tumeurs malignes provenant des éléments musculaires lisses, nous venons demander le sacrifice d'un mot et d'une idée qui jusqu'à présent tenaient une place considérable dans les classifications des néoplasmes, nous voulons dire du sarcome.

I

A un point de vue terminologique déjà, l'expression « sarcome » n'a jamais servi qu'à rapprocher artificiellement des tumeurs mal définies, dont les origines pouvaient être les plus diverses, et pour lesquelles on ne possédait pas des éléments suffisants de caractéristique, au moment où on les observait : en somme, elle a toujours masqué notre ignorance touchant l'origine réelle de certaines tumeurs.

Les premiers anatomopathologistes, Lebert, par exemple, plaçaient le mot sarcome comme une étiquette d'attente en regard de toute tumeur charnue à évolution rapide; ils distinguaient ainsi des « sarcomes syphilitiques », des « sarcomes tuberculeux », « des sarcomes fibroplastiques », etc., Plus tard on voulut préciser; et l'on arriva ainsi peu à peu à la conception actuelle du sarcome tumeur conjonctive (et non tumeur du tissu conjonctif), c'est-à-dire tumeur qui ne provient ni de l'épithélium d'une muqueuse ou d'un revêtement cutané, ni de l'épithélium d'un parenchyme ou d'un canal glandulaire, et qui est représentée par un tissu en général assez homogène, plus ou moins consistant, donnant à la coupe moins de suc que les tumeurs épithéliales, constitué au microscope par des cellules rondes ou fusiformes.

Mais ce prétendu sarcome, que l'on observe aussi bien dans le tissu cellulaire interstitiel que dans le tendon, dans les aponévroses, dans le muscle, dans le périoste, dans le tissu osseux, dans les séreuses, d'où provient-il? Sur ce point d'ordinaire on est peu curieux, et l'on admet par habitude : ou bien la transformation possible d'une tumeur d'ordinaire bénigne, mais appartenant toujours à un groupe précis, en une tumeur plus vague à évolution rapide, — ou bien le développement d'emblée dans les tissus normaux de ce type de tumeur imprécise.

Somme toute, la notion du sarcome repose bien plus sur un acte de foi que sur l'interprétation raisonnée des faits : on examine une tumeur à point de départ douteux; sous le microscope on ne constate que des cellules rondes ou fusiformes dont on n'approfondit pas davantage les détails de structure ni les rapports réciproques; on élimine par à peu près, et souvent seulement d'après l'histoire clinique du malade, la nature inflammatoire, et l'on dit « sarcome ». Et cette expression paraît tellement lumineuse et caractéristique par elle-même que lorsqu'une entité pathologique nouvelle pourrait se dégager de ce chaos, on lui donne bien le nom de son tissu d'origine, mais en lui conservant encore et malgré tout accolé le mot de sarcome, comme un qualificatif de malignité : tels le lymphosarcome, l'ostéosarcome, le gliosarcome,

etc., qui signifient lymphome malin, ostéome malin, gliome malin.

Il n'est personne aujourd'hui parmi les classiques qui soutienne que chaque tissu ne puisse avoir ses tumeurs propres, depuis les plus bénignes jusqu'aux plus malignes; pour les épithéliums en particulier, glandulaires ou de revêtement, ce principe est sinon énoncé partout du moins admis de fait en pratique. Et pourtant, certaines tumeurs épithéliales encore n'échappent pas elles-mêmes à ce diagnostic d'impuissance : « sarcome » : tels les prétendus sarcomes mélaniques de la peau, de la choroïde, de l'ovaire, du testicule, qui sont en réalité des néoformations épithéliales à cellules très jeunes, rondes, fort différentes, il est vrai, du type adulte. Il faut avouer d'ailleurs que la provenance exacte de ces cellules n'est pas toujours facile à déterminer, et qu'elle exige la connaissance approfondie de la morphologie cellulaire, des rapports des éléments dans les tissus, des substances sécrétées par eux ou interposées entre eux. A côté des cas dont la nature épithéliale peut être affirmée ainsi par une étude minutieuse de ces caractères, il en est, nous l'avouons, qui ne peuvent être éclaircis que grâce à une expérience personnelle spéciale, et seulement par certains yeux d'histologistes exercés à l'examen des tumeurs; d'autrefois enfin l'origine ne peut qu'être soupçonnée, grâce à des airs de famille qui se reconnaissent bien mais se définissent difficilement. Souvent aussi le diagnostic histologique ne se fait pas, mais alors n'est-il pas regrettable d'avoir recours à la fiche si commode du sarcome ?

Voilà pour les épithéliums : ils ne touchent au sarcome que par des erreurs de diagnostic. Malheureusement, il n'en est plus ainsi pour les tumeurs des autres tissus; en ce qui concerne ces dernières, les auteurs, par un défaut de logique étrange, ne veulent pas admettre, comme pour les tumeurs des épithéliums, une *classification établie strictement d'après leur origine tissulaire et d'après leur degré de malignité;* ainsi pour le tissu conjonctif, à côté du fibrome bénin bien caractérisé, ils confondent dans un même type imprécis le fibrome malin et le myome malin, grâce à la ressemblance apparente

de leurs cellules rondes ou fusiformes, dont ils ne se donnent pas la peine de rechercher les caractères distinctifs réels, parce qu'ils n'en ont pas besoin pour justifier l'emploi de l'étiquette : sarcome. Sans doute, dans les tumeurs fibreuses et musculaires malignes, les caractères histologiques différentiels sont d'une grande délicatesse, leur constatation nécessite plus qu'un examen superficiel, il faut chercher leurs caractères pour les découvrir, en se guidant même sur des présomptions tirées de l'histoire clinique des malades. Mais pourquoi renoncer à cet effort? Pourquoi douter subitement d'une loi de classification qui n'a jamais été trouvée en défaut pour les épithéliums, et qui a même permis d'établir les seuls groupements scientifiques que l'on ait faits de leurs tumeurs?

Nous ne pouvons que renvoyer au *Traité d'anatomie pathologique* de M. Bard le lecteur désireux de s'instruire sur la classification générale des tumeurs conjonctives malignes. Nous nous contenterons d'apporter ici les preuves histologiques et cliniques de l'existence autonome des tumeurs malignes du tissu musculaire lisse, des léiomyomes malins.

En voulant rayer complètement le mot de sarcome du vocabulaire histologique, nous sommes plus intransigeants que nos maîtres eux-mêmes : M. le professeur R. Tripier en effet conserve encore dans son enseignement l'expression de *formes sarcomateuses* pour désigner quelques tumeurs ou portions de tumeurs à petites cellules, d'origine conjonctive ou épithéliale, dont il ne veut désigner par cette expression que l'aspect. Ce compromis permet de raccorder à la terminologie ancienne des faits que l'on sait, d'ailleurs nettement interpréter quant à leur origine. De même M. Bard, dans son livre, propose de garder le mot de sarcome, en l'appliquant seulement aux tumeurs conjonctives malignes. Mais n'y a-t-il pas là encore un danger de confusion pour qui ne connaît pas les restrictions de ces deux auteurs?

Le mot à lui seul est dangereux ; il a couvert trop souvent des diagnostics histologiques par à peu près auxquels un aveu d'ignorance eût été préférable, ou du moins un examen plus complet profitable ; mais surtout, et ce qui est plus grave, il a consacré trop longtemps des erreurs sur la nature vraie de

la plupart des tumeurs. *Il n'y a pas de sarcomes, mais des tumeurs plus ou moins caractérisées de tissus définis, et nées des éléments de ces tissus; c'est leur origine vraie qu'il faut apprendre à reconnaître.*



Cette déclaration de principes s'imposait au début de l'étude du « cancer musculaire lisse ou myome malin ». En effet, M. Delbet, au chapitre *Néoplasme*, du *Traité de chirurgie* de Le Dentu et Delbet, émet à propos des myomes utérins devenus malins les propositions suivantes que l'on pourrait croire définitives :

« Quand un myome se comporte comme une tumeur maligne, dit-il, c'est qu'il est devenu le siège d'un autre néoplasme malin. Le tissu myomateux offre moins de résistance (?) que le tissu normal à l'envahissement, soit des épithéliomes de la muqueuse, soit du sarcome. »

Mais alors qu'est-ce que ce sarcome qui envahit secondairement le myome? Vient-il du tissu conjonctif normal interposé entre les éléments musculaires utérins? Vient-il du muscle lui-même? M. Delbet ne le dit pas. Il se contente à cette place d'émettre plus qu'un doute sur la réalité, ou plutôt sur la vraisemblance du myome malin de l'utérus, en s'appuyant sur ce seul argument que les cas à lui connus de Gouilloud et de Mollard, de Condamin, étaient tous deux d'origine lyonnaise et par conséquent entachés d'un parti pris d'école. Du moins, n'eût-il pas opposé cette fin de non-recevoir au cas de Langerhans présenté par l'auteur à la Société de médecine de Berlin le 1er mars 1893, et relaté *in extenso* dans le *Berliner klinische Wochenschrift* (3 avril 1893) : on trouvera plus loin l'observation dans ce mémoire.

En somme, jusqu'ici, dans le langage courant, toutes les grosses tumeurs du muscle utérin autres que les épithéliomes du corps et du col propagés au corps, et malignes par extension sur place ou par généralisation à distance, sont englobées sous l'étiquette « sarcome ». Les observations sont loin d'en être rares : tous les chirurgiens ou gynécologistes en ont vu, tous insistent sur la nécessité de les opérer rapi-

dement, et, suivant les auteurs, nous voyons figurer ces cas sous les rubriques de « dégénérescence sarcomateuse des fibromyomes utérins » (Delbet), — « évolution sarcomateuse des fibromes utérins » (Pilliet), — « récidive sarcomateuse d'un volumineux fibrome utérin » (Colles), — « sarcome à cellules rondes de l'utérus » (Mac Farland), — sans compter les innombrables « tumeurs myxosarcomateuses, sarcomes kystiques, fibromes kystiques à évolution rapide », etc., etc.

Sur tous ces faits, il faut enfin s'entendre; et par l'analyse suivante de 6 cas personnels et inédits recueillis à la clinique de M. le professeur Fochier, — du cas de Gouilloud et de Mollard, — des 2 cas de Condamin, — d'un cas récent de Duplan, — et enfin du cas précité de Langerhans, nous nous proposons d'établir :

1° Qu'au point de vue histologique, les petites cellules rondes, les cellules fusiformes, les fibres musculaires lisses, ne sont que des stades successifs du développement d'un même élément, la fibre-cellule musculaire.

2° Que les prétendues dégénérescences kystiques, mucoïdes ou myxomateuses des myomes utérins ne représentent en réalité que des zones d'accroissement actif de ces tumeurs, et en conséquence témoignent de la malignité relative d'une tumeur musculaire utérine.

3° Qu'au point de vue clinique, diverses formes doivent être différenciées, avec indications thérapeutiques variables et pronostic spécial.

II. — HISTOGÉNÈSE DES PRÉTENDUS SARCOMES DE L'UTÉRUS

M. Pilliet tend à préciser encore plus que M. Delbet la nature et le point de départ de la transformation maligne du fibrome utérin. Voici l'opinion la plus récente de M. Pilliet, soutenue par lui à la Société anatomique (juillet 1894), développée dans la thèse de M. Coste (Paris, 1895), et répétée dernièrement à la Société anatomique (juillet 1896).

Pour M. Pilliet, le fibromyome utérin lui-même provient des petits vaisseaux utérins dont l'*endothélium reste intact*

mais dont le reste de la paroi donne naissance à une zone de cellules embryonnaires qui se multiplient et se développent pour constituer des rangées successivement concentriques de fibres musculaires lisses, orientées autour du vaisseau, les plus jeunes repoussant progressivement les plus âgées vers la périphérie ; voilà pour les cellules musculaires de néoformation. Quant au tissu fibreux qui s'y trouve intercalé il aurait l'origine suivante : lorsqu'un grand nombre de couches musculaires se sont formées autour des capillaires, les couches les plus périphériques ne reçoivent plus du vaisseau une quantité suffisante de sang pour continuer à vivre normalement, aussi les voit-on disparaître peu à peu et être remplacées par du tissu fibreux.

Lorsqu'un de ces fibromyomes va se transformer en sarcome, on constate d'abord une augmentation considérable du nombre des capillaires des nodules musculaires et de leurs pointes d'accroissement. « L'endothélium des vaisseaux sanguins est formé normalement de larges cellules aplaties qui se segmentent, se multiplient dès le début de la transformation sarcomateuse et forment autour du vaisseau une couche de nombreuses cellules arrondies, proéminentes, presque toutes en voie de division. Ces cellules continuent à se multiplier et édifient aussi plusieurs couches concentriques. Ce processus s'étend des capillaires à leurs nombreuses pointes d'accroissement : les cellules sarcomateuses ainsi produites se propagent et se multiplient dans la substance intermédiaire aux fibres musculaires. Quant à ces fibres elles-mêmes, elles s'hypertrophient d'abord, puis finissent par disparaître pour faire place au tissu sarcomateux, caractérisé par des cellules actives à protoplasme peu abondant, avec gros noyau à nucléoles fort nets, et nombreux grains de chromatine. Pendant que les cellules sarcomateuses se développent sur les parois des capillaires et envahissent le fibromyome, les cellules endothéliales continuent souvent à se multiplier par couches successives, de facon à oblitérer plus ou moins complètement la lumière. Alors la circulation s'arrête dans la zone normalement irriguée par le petit vaisseau. Le tissu sarcomateux édifié dans ce point, ne recevant plus

de matériaux de nutrition, se nécrose, d'où la formation d'une petite cavité kystique. Si plusieurs vaisseaux sont ainsi oblitérés, il en résulte la production d'un grand kyste sarcomateux. L'origine du liquide souvent hémorrhagique contenu dans les kystes se trouve dans les vaisseaux détruits; si les kystes communiquent avec la cavité même de l'utérus, il se produit des hémorrhagies. »

Ce sont les communications de M. Pilliet et la thèse de M. Coste que nous venons de citer. Nous avouerons que ce processus, peut-être séduisant comme idée spéculative, nous paraissait déjà peu vraisemblable avant tout contrôle direct par l'examen des fibromyomes devenus malins que nous avions à notre disposition. Lorsque nous cherchâmes à le retrouver au microscope sur les coupes elles-mêmes, nous ne vîmes ni orientation nette des productions malignes autour des vaisseaux, ni formations nettes endo-ou périvasculaires attribuables à l'endothélium. Enfin le travail d'oblitération vasculaire qui aboutirait à la formation des kystes nous a toujours échappé. Bien plus, dans les points pseudo-kystiques que nous avons examinés, il était de règle de trouver des cellules jeunes, vigoureuses, en plein échange nutritif et en multiplication.

Cependant M. Pilliet s'est rencontré dans sa théorie de l'origine endothéliale vasculaire du sarcome utérin avec Orth [1]. M. Pfannenstiel [2] et M. Amann [3], eux, lui assignent comme point de départ l'endothélium des vaisseaux lymphatiques.

Mais jusque-là ces conceptions (nous ne disons pas constatations) n'ont pas reçu la confirmation des histologistes, et M. Pick [4], dans un mémoire admirablement documenté de 1895, ne fait que les citer sans s'y arrêter.

Nous rappellerons rapidement, pour en finir avec l'historique de l'histogénèse des sarcomes de l'utérus, que Vir-

1. Orth, *Lehrb. d. spec. pathol. Anatom*, Bd 2, Liefgr. 3. S. 486, 1893.
2. Pfannenstiel, Das traubige Sarc. der Cervix Uter. (*Virchow's Archiv*, Bd 127. S. 305 ff. 1892).
3. Amann, *Ueber Neubildungen d. Cervicalport d. Uter.*, S. 25 ff. 1892.
4. L. Pick, Zur Histogenese und Classification der gerbärmuttersarcome (*Archiv f. Gynäkologie*, Heft I. p. 24, 1895).

chow soutenait que le sarcome se développait aux dépens du tissu conjonctif de myome; de même pour Birsch-Hirschfeld, et beaucoup d'autres auteurs (Chrobak, Heinzer, Franqué, etc.), qui ont partagé cette opinion.

On peut remarquer combien il est étrange que les auteurs aient cherché dans tous les tissus utérins autres que le tissu musculaire l'origine des sarcomes de cet organe. On a la sensation qu'ils ont toujours été arrêtés par cette idée préconçue que la fibre lisse ne pouvait pas être le point de départ d'une tumeur maligne. Pour tout organe autre que l'utérus, c'est au tissu principal de constitution, à celui qui a dans la fonction de l'organe la plus grande part, que l'on songe avant tout pour en faire le point de départ des tumeurs malignes : or, pour l'utérus, organe musculaire, c'est aux vaisseaux sanguins et lymphatiques, c'est au tissu conjonctif, que l'on songe avant de même discuter l'origine musculaire! Ce n'est pas qu'*a priori* nous nous refusions à admettre que dans l'utérus, comme ailleurs, tous les tissus de constitution ne puissent être pour leur propre compte le point de départ de tumeurs bénignes ou malignes; mais nous voulons souligner l'inconséquence qu'il y a eu jusqu'ici à chercher dans l'endothelium des vaisseaux et le tissu conjonctif l'origine d'une tumeur d'un organe qui, pour sa plus grande part, est constitué par du tissu musculaire lisse.

Cependant, depuis deux ou trois ans les auteurs ont fini par songer à cette origine, et par soupçonner que le prétendu sarcome de l'utérus pourrait bien venir directement d'une transformation élémentaire des cellules de myome en cellules sarcomateuses. Nous voyons, en effet, cette idée défendue par Von Kahlden[1] en 1893 et par Williams[2] en 1894. Enfin en 1895, l'idée est à nouveau soutenue, apappuyée de figures très suggestives, dans le travail de M. Pick[3]

Les auteurs sont en général pénétrés de la provenance

1. V. Kahlden : Das Sarcom d. Uterus (*Ziegler's Beiträge zur patholog. Anat.*, *1893*).
2. Williams, Beiträge zur Histologie und Histogenese d. Uterus-Sarcoms (*Zeitschrift f. Heilk.*, Bd 15. Zw. 3 Heft, 1894).
3. L. Pick, *loc. cit.*

nécessaire du sarcome d'un myome préexistant, ce que l'on énonce couramment dans les termes de « transformation sarcomateuse, dégénérescence sarcomateuse du fibrome ». Cette idée a surtout été inspirée par la constatation de fibres musculaires lisses plus ou moins abondantes au voisinage des cellules dites de sarcome, et par l'évolution tout à coup maligne de tumeurs de l'utérus qui pendant un certain temps pouvaient être regardées comme des fibromyomes bénins.

Ces faits-là sont indéniables; mais il est certain qu'il y a aussi des tumeurs ayant l'allure au début de fibromyome, mais aussi ayant de suite une évolution maligne; c'est-à-dire qu'à côté des sarcomes apparaissant secondairement dans un myome, on est obligé de nous accorder qu'il y a un sarcome se développant d'emblée.

Que pour la première variété, la transformation des cellules myomateuses en cellules sarcomateuses, admise par Von Kahlden, Williams, Pick, soit soutenable d'après les analyses histologiques, nous l'accordons. Mais le sarcome d'emblée, seconde variété, d'où le fera-t-on provenir, sinon des cellules musculaire du muscle utérin, comme le sarcome secondaire des cellules musculaires du myome? C'est le raisonnement, d'ailleurs, que fait M. Pick, et il est trop voisin des idées que nous soutenons dans ce mémoire pour que nous ne le reproduisions pas ici.

L'auteur en question admet que dans la tumeur qu'il observe (et il s'agit d'un polype myomateux inséré sur le fond de l'utérus, ayant poussé par ses bourgeonnements comme une grappe qui remplit et dilate la cavité du corps), le myome à fibres lisses adultes bien reconnaissables précède le sarcome à cellules rondes et fusiformes; ces dernières proviendraient par transformations progressives des fibres-cellules du myome. C'est à notre sens un grand pas fait par la question: l'origine musculaire est admise; les figures qui accompagnent ce travail sont on ne peut plus démonstratives.

Mais c'est sur l'interprétation que nous différons; nous voulons dire en un mot que pour nous les fibres cellules qui apparaissent au centre d'un sarcome de l'utérus ne sont pas

les cellules musculaires utérines préexistantes et se transformant, mais qu'elles sont l'aboutissant naturel du mode évolutif fatal des cellules dites sarcomateuses vers la cellule musculaire lisse.

Nous nous expliquons. Il est certain *a priori* que, dans une tumeur dite sarcomateuse de l'utérus, il doit exister des vestiges de l'ancien muscle utérin; mais, à notre sens, tomber sur ces points au cours des recherches histologiques doit être assez rare, si l'on considère la masse énorme que peuvent atteindre certaines de ces tumeurs et le petit volume que représentait l'utérus avant leur développement. Du moins nous mettons en fait que rien ne permet d'affirmer que tel pinceau musculaire observé au contact d'une traînée de cellules sarcomateuses était ou n'était pas partie constituante de l'ancien utérus. Que devient alors l'origine myomateuse des cellules sarcomateuses que l'on trouve? Car, nous le répétons, rien jusqu'ici n'autorise à admettre que le fibromyome précède toujours le sarcome, d'ailleurs tous les auteurs, même M. Pick, accordent l'existence de « sarcome d'emblée ».

Pour nous, les cellules musculaires lisses, plus ou moins reconnaissables et bien formées, qui se rencontrent dans une tumeur maligne à cellules rondes et fusiformes de l'utérus, représentent la transformation de ces dernières, qui doivent naturellement, à moins d'un degré de malignité rarement observé, évoluer vers la formation de la cellule adulte, la fibre-cellule, dont elles ne représentent que le stade embryonnaire.

En d'autres termes, si l'origine que soutient M. Pick est défendable, ce n'est que pour les volumineux myomes que l'on regarde comme subissant cliniquement une évolution maligne, la tumeur, bénigne d'abord, dans ce cas offrant un volume suffisant pour que la transformation de cellule en cellule puisse en définitive donner une tumeur sarcomateuse d'un volume égal. Mais l'idée de faire dériver les cellules sarcomateuses une à une des cellules du muscle utérin, n'est pas soutenable pour le sarcome d'emblée, à moins d'y concevoir une néo-production concomitante.

Or, sans entrer dans la discussion encore pendante pour savoir si les cellules cancéreuses sont le résultat de la reproduction à l'infini d'une seule première cellule primitivement désorientée et viciée dans son évolution ou bien la transformation une à une des cellules de l'organe, on peut admettre *a priori* que, pour les tumeurs de ce volume, à la transformation des cellules musculaires en cellules cancéreuses il faudrait ajouter la prolifération. Mais encore est-on en droit de soutenir, pour un point où l'on assiste à la transition entre les cellules sarcomateuses et les cellules musculaires, que c'est là précisément le point initial de cette transformation? Nous ne le pensons pas, car on peut remarquer que ces zones de transformation ont été bien minimes et n'auraient pu être observées sûrement qu'au début même de l'apparition de la néoplasie dans le muscle utérin. Nous croyons donc que si les fragments prélevés au centre ou à la périphérie d'une tumeur de 6 à 8 kilogr., comme nous les avons observés, offrent des fibres musculaires lisses indéniables, reconnaissables à tous les colorants, ces fibres proviennent de la transformation évolutive naturelle des cellules sarcomateuses, et que l'opinion inverse, d'après laquelle les fibres-cellules sont des vestiges de l'ancien utérus donnant naissance aux cellules sarcomateuses voisines, n'est pas soutenable.

C'est sur ce point seulement que nous nous séparerons de l'opinion de M. Pick, tout en reconnaissant que son mémoire et ses figures sont un ferme appui à l'idée que nous voudrions dégager de ce travail, à savoir que le *prétendu sarcome de l'utérus n'est le plus souvent qu'une tumeur musculaire lisse maligne.*

(Nous serons obligés plus loin de revenir sur cette étude de M. Pick à propos des points dits myxomateux si fréquents dans ces grosses tumeurs du muscle utérin.)

Les théories de l'histogénèse des prétendus sarcomes de l'utérus peuvent donc se résumer ainsi :

a) Développement aux dépens du tissu conjonctif des myomes (Virchow, Birsch-Hirschfeld, etc.);

b) Développement aux dépens de l'endothélium des vais-

seaux sanguins ou lymphatiques (Pilliet, Orth, Pfannenstiel, Amann);

c) Développement par transformation des cellules myomateuses en cellules sarcomateuses (V. Kahlden, Willams, Pick).

Ces trois conceptions semblent représenter trois étapes dans la connaissance plus approfondie de ces tumeurs. La première a été complètement abandonnée, car elle n'a paru inspirée que par les théories générales de Virchow : nous le répétons, nous admettons la possibilité de l'apparition dans l'utérus de tumeurs du tissu conjonctif, mais elles sont du moins d'une excessive rareté et, sauf dans les cas de grande malignité, leur différenciation histologique reposerait sur des signes aussi certains que celle des tumeurs musculaires malignes. Pour la seconde théorie, nos constatations, absolument conformes à celles de M. Pick sur ce point, à savoir que « nulle part il n'est possible de trouver sur les éléments de la paroi vasculaire une prolifération, quelle qu'elle soit... » (p. 29), ne permettent même plus de la discuter. Enfin, pour la troisième, qui admet l'origine musculaire des cellules sarcomateuses, elle est, selon nous, aujourd'hui indiscutable. Nous avons en détail exposé les points sur lesquels notre interprétation diffère de celle de M. Pick et les raisons qui nous font considérer les fibres-cellules apparaissant dans une tumeur musculaire lisse comme représentant l'aboutissant de l'évolution des cellules rondes ou fusiforme de la tumeur considérée.

III. — ÉTUDE DES PORTIONS MYXOIDES LEUR SIGNIFICATION

L'origine de ces tumeurs établie, le premier point que nous voulons maintenant préciser, c'est que la prétendue dégénérescence myxomateuse des fibromyomes utérins n'est pas une dégénérescence, si l'on attache à ce mot une idée de diminution, de nutrition ou de vie, une évolution vers l'amoindrissement ou la mort. Ces zones, ces plaques, parfois assez étendues pour constituer la plus grande part

de la tumeur, représentent en réalité un processus d'accroissement, d'extension, de sur-nutrition du néoplasme, et nous le démontrerons.

C'est à regret que nous employons les mots « myxoïde », « myxomateux », pour désigner cet état si particulier que prennent souvent les tumeurs malignes musculaires utérines. Ce mot rappelle en effet un tissu que l'on a constamment, depuis Virchow, comparé à celui du cordon ombilical : tissu muqueux, à substance fondamentale hyaline, dans laquelle plongent des cellules rondes ou étoilées émettant des fibrilles ténues. C'est avec d'autant plus de regret que, dans l'esprit de Virchow, et suivant la tendance habituelle de cet auteur, ce qualificatif n'a d'autre but que de rappeler l'analogie de ces points spéciaux des tumeurs avec un tissu normal quelconque de l'organisme, tissu adulte ou à un de ses stades embryonnaires et dans l'espèce, tissu du cordon ombilical.

Or, là rien de semblable : il n'y a pas la moindre comparaison à établir entre ces points myxoïdes et le tissu du cordon, au point de vue histologique. Mais bien plus; ces nappes ou îlots myxoïdes n'ont rien de définitif, ils sont remaniés et envahis sans cesse par les cellules de la tumeur. C'est le second fait que nous voulons démontrer.

Cette prétendue dégénérescence myxomateuse, colloïde, pseudo-kystique, comme on l'a appelée encore, n'est pas rare. Nous allons même plus loin et nous pouvons affirmer, de par l'enseignement du professeur Tripier et de par les faits que nous rapportons ici, que *tout myome utérin dépassant le volume d'un poing et se trouvant en phase de développement*, présente une ou plusieurs de ces zones à aspect colloïde, gélatineux. C'est un fait microscopique d'expérience qui, pour nous, a une grande valeur, car il permet d'affirmer que la tumeur s'accroissait.

Quelquefois très limitée, cette fausse dégénérescence peut au contraire acquérir une vaste extension, si bien que la tumeur utérine sur les coupes, une fois la coque musculaire périphérique, plus ou moins épaisse, franchie, offre un aspect exclusivement aréolaire, et dans les aréoles une substance

tremblotante, claire, jaune ambré, ne coulant pas. Çà et là elle peut être le siège d'hémorrhagies. Ces derniers cas toutefois sont peu favorables à la démonstration que nous voulons faire d'abord, à savoir que les prétendues zones de dégénérescence sont des points d'envahissement suractif de la tumeur et atteints d'œdème. Il vaut mieux prendre pour cela des tumeurs utérines plus dures, de consistance plus uniforme, multiplier les fragments à durcir et à couper; en prendre en pleine tumeur dure, à la limite des zones colloïdes ou mucoïdes, enfin en pleine zone mucoïde; la démonstration devient alors aisée.

Voyons d'abord dans les auteurs ce qui a été dit de cette prétendue dégénérescence myxoïde. Nous trouvons dans la littérature médicale française deux travaux importants : la thèse de M. Lebec et un mémoire de M. Doleris.

M. Lebec[1], divise les tumeurs fibro-kystiques et les kystes de l'utérus en :

1° Tumeurs fibro-kystiques.
2° Corps fibrenx à géodes.
3° Kystes de l'utérus { (a) sous-péritonéaux. (b) intrapariétaux.

Pour les deux premières variétés, l'auteur, estimant qu'elles ne représentent qu'un degré l'une de l'autre (et nous souscrivons pleinement à cette manière de voir), les réunit en un seul groupe : les *tumeurs myokystiques ou fibro-kystiques*.

Quant aux « kystes de l'utérus », qui sont, dit l'auteur, ces tumeurs dans lesquelles l'élément kystique existe seul, sans point de départ dans une tumeur fibreuse comme les précédentes », pour nous, nous ne pensons pas qu'on soit en droit de les séparer aussi complètement des premières. Ou plutôt, si macroscopiquement la différenciation peut être utile, pour rappeler que, dans ces tumeurs pseudokystiques de l'utérus, les unes offrent cet aspect en totalité et les autres en partie; du moins, histologiquement, toutes sont de

1. M. E. Lebec, Étude sur les tumeurs fibrokystiques et les kystes de l'utérus (*thèse de Paris*, 1880)

nature musculaire. Nous en voulons pour preuve la relation que nous trouvons dans cette thèse d'un cas décrit par Demarquay (*Traité des maladies de l'utérus*), comme kyste de l'utérus et dont l'examen histologique, fait par M. Bouchard, montra que : le kyste était formé par un tissu riche en fibres musculaires de la vie organique, plus volumineuses que les fibres de l'utérus à l'état normal, les éléments musculaires arrivant jusqu'au contact du liquide contenu dans le kyste.

D'ailleurs, dès 1864, Bouth[1] avait affirmé qu'il s'agissait de faux kystes, renfermant des débris fibro-plastiques, des éléments musculaires qui constituent une tumeur première, que dans leur liquide on pouvait trouver des débris fibro-plastiques et musculaires.

On voit donc que dans les « sarcomes kystiques », les « dégénérescences mucoïdes des fibromes utérins », les « sarcomes à géodes » etc., nous n'avons été ni les premiers ni les seuls à voir qu'il s'agit de tumeur musculaire lisse.

Mais comment se forment ces pseudo-kystes, ces portions myxoïdes, ces géodes ? car il n'y a que des degrés insensibles entre les portions myxoïdes et les pseudo-kystes. Au fond, il s'agit de la même altération, et les géodes ne représentent que la confluence de pseudo-kystes ; ce qui le prouve, c'est que sur la même tumeur on trouve les trois transformations rapprochées.

Pour les portions myxoïdes, Virchow leur a étendu ses idées, touchant la nature du tissu myxomateux en général qu'il considère comme un stade dans le développement des tissus conjonctifs, osseux et cartilagineux. Pour les tumeurs kystiques de l'utérus, il les regarde comme des myomes dans lesquels il se forme non pas des kystes vrais, mais des anfractuosités ou des cavernes ; ces cavernes se formant par ramollissement du tissu du myome ; mais il n'indique pas d'une façon plus explicite le mécanisme de ce ramollissement.

Klebs invoque une propension à l'hydropisie par laquelle le tissu conjonctif se ramollit, devient colloïde.

1. Bouth, Clinical lectures (*the Lancet*, 1863). — *On some points connected with the pathology of fibro-cystic tumours*. London, 1864.

Billroth pense que ces kystes sont peut-être des espaces lymphatiques énormément dilatés; les cellules jeunes infiltrent leur paroi et se ramollissent progressivement, ce fait explique leur agrandissement incessant. Kœberlé invoque aussi l'ectasie des espaces lymphatiques primitifs.

En 1883, M. Doléris[1] s'est longuement occupé du mécanisme de production de ces pseudo-kystes des myomes utérins. L'auteur se rattache fermement à leur formation débutant par la dilatation des lacunes lymphatiques; il en imprègne même quelquefois l'endothélium à l'argent; mais sa pensée reste entourée d'obscurité, quand plus loin nous le voyons considérer comme un mode de régression une dégénérescence réelle du tissu primitif: loin d'être une preuve de vitalité, c'est plutôt une preuve de dystrophie dont la pauvreté vasculaire et les troubles circulatoires rendent suffisamment compte. Mais enfin, pendant que son mémoire était en cours d'impression, M. Doléris lit le résumé du mémoire de Köster, qui expliquait toutes les productions muqueuses ou myxomateuses par l'œdème, et déclare que ce mécanisme est en conformité parfaite avec ses idées.

A partir de ce moment, c'est surtout aux raisons mécaniques que nous voyons les auteurs avoir recours pour expliquer la production des portions myxoïdes et kystiques. Les idées de Virchow sur le tissu myxomateux n'eurent pas de nouveaux défenseurs ; la pathogénie, invoquée par M. Pilliet, de l'oblitération artérielle et nécrobiose a été répétée, sous l'inspiration directe de son auteur, dans la thèse de M. Coste, mais les observateurs ne semblent pas s'y être ralliés : parce que, comme nous d'ailleurs, aucun n'a revu ces oblitérations actuelles au voisinage de ces pseudo-kystes — parce que ces formations n'ont aucun caractère nécrobiotique ni macroscopique, ni microscopique ; — parce que, enfin, on ne conçoit pas qu'une tumeur de 5 à 8 kilogr., tout entière transformée en géodes colloïdes, puisse atteindre un pareil développement si chaque cavité ou pseudo-cavité est l'œuvre d'une mortification.

1. M. Doléris, Contribution à l'histoire des myomes malins (*Arch. de tocologie*, 1883).

Rumler[1], le premier, sous l'inspiration de Köster[2], son maître, soutint que le tissu myxomateux n'était autre chose qu'un tissu conjonctif ou adipeux œdématié, et que les tumeurs qu'on appelle myxomes n'étaient autres que des fibromes ou des lipomes œdématiés ou des tissus modifiés par l'œdème; les causes de cet œdème seraient pour ces auteurs à chercher dans les stases circulatoires ou dans la perméabilité excessive des parois des jeunes vaisseaux.

Orth[3] prétend qu'il n'est pas possible de distinguer la transformation myxoïde et le ramollissement œdémateux des tumeurs myxoïdes. De même Ziegler[4] dit qu'entre les fibromes et lipomes myxoïdes œdémateux et ce que l'on appelle le myxome, il n'est pas possible d'établir de limites exactes.

Le cas de M. Pick est assez spécial, car c'est un « sarcome en grappe » pour lequel il discute l'œdème contre le myxome; il arrive à la conclusion, pour le cas qu'il observe, que l'un et l'autre existent, c'est-à-dire que, tant que la tumeur est pédiculée largement, il n'y a que de la transformation myxoïde; mais plus tard, quand, se développant, la tumeur prend un aspect en grappe, l'œdème peut s'ajouter. Il en veut comme preuve que certains auteurs trouvent dans ces points les réactions de la mucine à l'acide acétique, et que certains autres ne la trouvent pas.

Dans les grosses tumeurs que nous avons nous-mêmes étudiées, la circulation paraissait s'effectuer dans des conditions satisfaisantes: elle était assurée par les artères et les veines de l'utérus entier considérablement dilatées, le pédicule était d'ordinaire long et sans torsion : nous ne pouvons donc pas invoquer ici le mécanisme de l'œdème total. Mais nous ferons remarquer que l'idée d'*œdèmes partiels*, limités à certains territoires, n'est pas à écarter *a priori*: on conçoit en effet aisément que les veines, plus vite et plus aisément comprimées que les artères à l'intérieur de la tumeur au

1. Rumler, Ueber Myxom und Schleimgewebe (*Inaug. Diss.* Bonn, 1881).
2. Koester, Ueber Myxom-Sitzungsber d. Niederrheim (*Gesselsch. f. natur. u. Heilk.*, 1881, 14 janv.).
3. Orth, *Lehrb. d. spec. pathol. Anatom.*, Bd 2, S. 494.
4. Ziegler, *Lehrb. d. allgem. pathol. Anatom.*, S. 213.

cours de son développement, soient, dans ces territoires au moins, insuffisantes à remporter le sang. De là, l'œdème et de là sans doute aussi les hémorrhagies fréquentes interstitielles ou sous forme de kystes hémorrhagiques, constatées dans cette sorte de tumeur.

Comme conclusion générale, terminant la pathogénie des points myxoïdes, M. Pick formule en propres termes les propositions suivantes, auxquelles nous étions arrivés sans avoir lu son mémoire, et que nous ne pouvons que confirmer pleinement : *l'œdème ou le myxome ne représentent rien d'essentiel, ce sont des accidents, dans le développement des tumeurs dites sarcomes.* D'une part, il est établi que tous les éléments jeunes font facilement de la mucine; d'autre part, rien ne s'oppose à admettre que dans tous les cas il y a gêne circulatoire, plus ou moins étendue; quand cette stase intéresse les points anciens de la tumeur, on y trouve plutôt de la sérosité voisine de celle de l'œdème ; et, quand elle intéresse les points les plus jeunes, on a de la mucine. Enfin, M. Pick ajoute une conclusion qui n'est que pour nous plaire: une catégorie de sarcomes de l'utérus n'est pas maligne de ce fait qu'elle est myxomateuse, mais elle est myxomateuse parce qu'elle est maligne, c'est-à-dire parce que ces tumeurs se développent rapidement et sans interruption et que par là dans les parties centrales des grosses tumeurs, de l'œdème se produit et à sa suite une prétendue métaplasie myxomateuse dans le tissu sarcomateux jeune.

C'est dans ces zones myxoïdes que se trouvent les cellules les plus embryonnaires de la tumeur musculaire; les cellules jeunes envahissent ces zones avec une intensité de prolifération qui semble témoigner de l'excellent terrain qu'elles rencontrent là pour leur apparition et leur développement rapide.

(*A suivre.*)

VII

DE LA NÉCESSITÉ D'UN SÉRUM ANTISTREPTOCOCCIQUE POLYVALENT POUR COMBATTRE LES STREPTOCOCCIES CHEZ LE LAPIN

PAR

LE Dr H. VAN DE VELDE
Assistant de bactériologie à l'Université de Louvain

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE ET D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LOUVAIN)

INTRODUCTION

Les applications de la sérothérapie au traitement des infections streptococciques, ont déterminé plusieurs bactériologistes et cliniciens à se demander *si un sérum obtenu au moyen d'une variété donnée de streptocoques était efficace contre toutes les variétés de streptocoques pathogènes pour l'homme ou s'il n'était actif que contre un certain nombre de ces variétés.* Ils avaient été amenés à se poser cette question par certains faits observés par eux tant au lit du malade que dans le laboratoire.

Un sérum antistreptococcique donné leur donnait dans certains cas des succès évidents tant chez les animaux que chez l'homme, tandis qu'il échouait dans d'autres cas qui paraissaient tout aussi favorables pour le traitement.

Jusqu'à présent il n'existe pas de recherches sur ce point. En effet chaque bactériologiste qui s'est occupé de la fabrication du sérum antistreptococcique paraît ne s'être servi dans ses travaux que d'un seul microbe, et n'a pas comparé entre eux des sérums obtenus par des streptocoques d'origine différente.

Nous avons entrepris de combler cette lacune en vaccinant des chevaux avec deux streptocoques d'origine diverse que nous désignerons par les lettres A et P.

Nous diviserons notre travail en plusieurs chapitres.

CHAPITRE I. — Choix des streptocoques pour la vaccination et pour les expériences à faire.

CHAPITRE II. — Action d'un sérum (sérum A), obtenu par le microbe A, vis-à-vis des microbes A et P.

CHAPITRE III. — Propriétés d'un autre sérum, obtenu par le microbe P (sérum P) vis-à-vis des microbes A et P.

CHAPITRE IV. — Action du sérum A sur quelques autres streptocoques isolés de l'homme, et sur deux types de streptocoques généralisants, à savoir le streptocoque de Belfanti et le streptocoque de Marmorek.

CHAPITRE V. — Action du sérum P sur le streptocoque de Belfanti.

CHAPITRE VI. — Action d'un sérum obtenu au moyen d'une double vaccination à l'aide des deux streptocoques A et P (sérum AP) sur chacun des deux microbes A et P.

CHAPITRE VII. — Action du sérum de Marmorek sur le streptocoque A et sur le streptocoque de Marmorek.

CHAPITRE VIII. — Relations entre le pouvoir préventif ou anti-infectieux de nos divers sérums et leur pouvoir agglutinatif.

CHAPITRE PREMIER

CHOIX DES STREPTOCOQUES

Afin de résoudre la question proposée, nous avons cru que la voie la plus rationnelle à suivre était la suivante : isoler un très grand nombre de streptocoques dans des affections diverses; comparer ces streptocoques entre eux au point de vue de leurs différentes propriétés morphologiques, biologiques et pathologiques ; choisir parmi eux les types les plus disparates et les inoculer à des lapins immunisés avec le sérum d'un animal vacciné au moyen d'une variété donnée. Pour rester dans le cadre de la question prescrivant des recherches sur les streptocoques pathogènes de l'homme, nous tenons à dire dès maintenant que les microbes qui ont servi à nos recherches n'ont subi aucun passage à travers les animaux. Ils n'ont donc subi de ce chef aucune déviation du type primitif, et nous ne pouvons encourir le reproche d'avoir opéré sur des streptocoques modifiés par des passages.

Le nombre des streptocoques que nous avons isolés d'affections diverses est de 21.

Nous les avons désignés par des lettres d'alphabet. Nous en indiquons ici la provenance en les groupant autant que possible par ordre d'affections.

Streptocoques.	Origine.
—	—
D	Abcès.
F	Abcès.
Q	Abcès.
A	Angines.
E	Angines.
N	Angines.
S	Angines.
T	Arthrite.
V	Bronchite.
R	Cystite.
B	Erysipèles.
O	Erysipèles.
U	Erysipèles.

H	Infections puerpérales.
I.	
J.	
P	
G	Péritonites post-opératoires.
K	
L	
M	

Faisons remarquer à cet endroit que le streptocoque A, dont il sera souvent question dans le cours de nos expériences, est le streptocoque qui sert depuis bientôt trois années aux vaccinations et aux divers travaux sur les streptocoques sortis du laboratoire du professeur Denys (de Louvain).

Il n'est pas douteux que tous ces organismes, isolés de ces diverses affections, doivent être rangés parmi les streptocoques pyogènes.

En effet : 1° dans des milieux appropriés ils se présentent sous forme de coques réunis en chaînettes plus ou moins longues.

2° Ils ne se décolorent pas dans la méthode de Gram.

3° A de rares exceptions près, ils poussent à la température ordinaire dans la gélatine le long de la piqûre sans fournir de développement en superficie.

4° Sur l'agar ils forment des colonies petites, blanchâtres, plus ou moins opaques.

5° Inoculés dans l'oreille des lapins à dose suffisante, ils donnent d'une façon générale naissance à un érysipèle.

Quoique présentant les caractères essentiels des streptocoques, nos divers échantillons se distinguent pourtant entre eux par certains caractères accessoires; les différences portent spécialement :

1° Sur la grandeur des coques qui composent les chaînettes, sur la longueur, la forme, la disposition de celles-ci dans les cultures en bouillon; quelques-uns de nos échantillons ne présentent sous ce rapport que des coques et des diplocoques avec de rares ébauches de chaînettes; d'autres, à côté de ces coques et diplocoques, présentent d'une façon constante de longues chaînettes; chez d'autres échantillons

on ne trouve jamais des coques ni des diplocoques, toute la culture étant composée de chaînettes qui, dans certains cas, comprennent plusieurs centaines d'individus. Du reste rien n'est variable comme l'aspect que présentent ces chaînettes dans les différents types de streptocoques examinés : pour les uns les chaînettes sont toutes droites et sensiblement de même longueur ; pour d'autres elles sont ondulées et de même longueur ou de longueurs très diverses ; d'autres présentent leurs chaînettes entortillées et réunies en amas plus ou moins grands.

2° Dans les cultures dans le bouillon, les uns le troublent d'une façon diffuse sans former de dépôt, tandis que les autres s'accumulent en un dépôt nuageux ou pulvérulent en laissant au-dessus d'eux un liquide soit absolument limpide, soit légèrement troublé.

Les espèces qui troublaient le bouillon d'une façon permanente correspondent en général aux types à courtes chaînettes et à ceux qui n'ont pas de chaînettes entortillées.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, un fait qui frappe surtout dans cette morphologie, c'est la constance remarquable des caractères des chaînettes malgré les repiquages fréquents que nécessite la conservation de ces échantillons dans les bouillons de culture.

Le tableau suivant résume les différences que nous étions habitué à voir dans la façon dont nos divers échantillons de streptocoques troublaient le bouillon :

A. Avant d'agiter les tubes de culture.

Cultures complètement déposées dans.	F H O
Cultures troubles mais avec dépôt énorme.	A B D G I K M S T

Cultures avec dépôt moyen. . . . . C E J L N P Q R U

B. Après agitation des tubes.

Cultures bien troubles. . . . . A D T P Q E J N I

Cultures moyennement troubles . . . . U R L C S K G M

Cultures peu troubles . . . . F H O B

3° Les cultures sur gélatine nous ont également donné des différences au point de vue de la grandeur des colonies qui se développent le long des piqûres. Sous ce rapport nous pouvons classer les différentes variétés que nous avons étudiées en quatre groupes :

Groupe I. — Développement invisible au bout de 15 jours. F M O

Groupe II. — Développement à peine visible. . . . . . . B J I S

Groupe III. — Développement modéré (transition)	C, Q, D, T, U, N
Groupe IV. — Développement intense	A, P, G, H, E

4° Toutes nos variétés se développent sur agar glycosé. Néanmoins nous avons observé ici encore d'une façon constante des différences dans l'aspect des colonies. Ces différences portent sur l'abondance du développement (grandeur et épaisseur des colonies). A ce point de vue-là nous les classons en trois groupes :

Groupe I. — Colonies très petites	P, I, E, F, M, O, B, S, C, U, N, A, H
Groupe II. — Colonies petites	D, T, Q, J
Groupe III. — Colonies grandes	G

En employant ce terme « grandes » nous tenons pourtant à faire remarquer que sa signification ne doit pas être prise dans son sens absolu, qu'il n'est nullement question de colonies aussi grandes que celles fournies par le staphylocoque ou le colibacille, mais qu'il s'applique à des colonies relativement grandes pour des agrégations de streptocoques.

Il suffit de jeter un coup d'œil sur nos différentes classifications pour remarquer de suite que le groupement de nos divers échantillons change d'après que l'on se place à l'un ou l'autre point de vue : trouble des cultures, développement sur gélatine, développement sur agar.

Ainsi, par exemple, le microbe H qui, pour le trouble du bouillon, se trouve relégué tout à l'arrière-plan, se range pour le développement sur gélatine dans le groupe du développement intense, tandis que le streptocoque I troublant fortement le bouillon ne se développe sur agar qu'en colonies très petites. Aussi nous nous rangeons à l'avis de ceux qui n'attachent à ces variantes aucun caractère spécifique et qui les considèrent seulement comme des variations légères ou des variétés d'un seul type : le streptocoque pyogène.

Nous croyons inutile de rouvrir ici un débat sur la question : les travaux de De Marbaix, de Fehleisen, de Koch et de Petruschky, pour ne citer que les plus importants, ont, à notre avis, suffisamment élucidé la question. Contentons-nous de dire qu'à la suite de ces auteurs et jusqu'à preuve du contraire, nous considérerons nos différents échantillons comme étant des variétés d'une seule espèce microbienne, le streptocoque pyogène.

Nous avons dit au commencement que notre but en isolant un grand nombre de streptocoques était de choisir les plus disparates parmi eux pour l'épreuve du sérum. En présence des caractères différentiels que montrent nos streptocoques dans les différents milieux de culture nous aurions pu nous y baser pour choisir nos types différents, d'autant plus que ces différents microbes, comme nous l'avons déjà fait remarquer, ont conservé leurs caractères respectifs tout en étant repiqués sur des nouveaux milieux de huit en huit jours.

Mais nous avons préféré nous en référer à une autre propriété qui nous paraît beaucoup plus importante et que nous allons exposer :

Denys et Marchand[1] ont montré que si l'on ensemence

1. J. Denys et L. Marchand, *Bulletin de l'Académie Royale de médecine de Belgique*, 1896.

du sérum de lapin normal tenant en suspension des globules blancs de cet animal avec une trace de streptocoques virulents, ces streptocoques se développent rapidement, au point de devenir après quelques heures une vraie culture. Si au moyen du microscope on étudie les phénomènes qui se passent dans ce milieu, on constate que les globules blancs conservent leur vitalité pendant plusieurs heures, qu'ils présentent une succession ininterrompue de déformations amiboïdes, mais qu'ils laissent les streptocoques en liberté. Ceux-ci, ne subissant pas l'action bactéricide des humeurs et n'étant pas englobés par les leucocytes, pullulent avec facilité, de façon à fournir après un temps relativement court une culture serrée ; mais si à ce milieu de sérum normal, de leucocytes et de streptocoques on ajoute une petite proportion de sérum de cheval vacciné contre ce streptocoque, la pullulation est enrayée ; ce phénomène est dû à la phagocytose, comme on peut le constater par l'examen microscopique. Denys et Mennes[1] ont montré que ce phénomène qui se passe *in vitro* n'est que l'expression de ce qui se passe *in corpore* chez le lapin rendu réfractaire par une injection de sérum antistreptococcique.

Chez les lapins normaux, inoculés avec un streptocoque virulent, il n'y a pas de phagocytose ou elle est tellement faible que son action est négligeable ; mais chez les animaux injectés préalablement avec une dose de sérum antistreptococcique on peut constater une phagocytose très intense, qui a pour résultat d'enrayer l'infection.

Il découle de ce travail que l'action exercée par le sérum antistreptococcique *in vitro* est la même que celle qui s'exerce *in vivo*.

Partant de ce principe, nous nous sommes demandé s'il ne valait pas mieux, au point de vue de notre étude, négliger les différences observées dans les cultures et s'en rapporter à la façon dont se comportaient nos différents streptocoques quand on les ensemence dans des tubes renfermant du sérum de lapin, des globules blancs et du sérum antistreptococcique de cheval.

1. J. Denys et Mennes, *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique*, 1897.

Nos expériences à ce sujet ont été faites suivant le plan déjà souvent indiqué et consistant à saigner le lapin, à séparer le sérum par action centrifuge, à y ajouter des globules blancs, obtenus par injection dans la plèvre d'un lapin de staphylocoques tués, à y additionner une certaine quantité de sérum antistreptococcique, à l'ensemencer avec l'échantillon de streptocoque, à maintenir le tout à la température du corps et à faire des examens microscopiques fréquents pour observer le sort des streptocoques.

Comme sérum antistreptococcique nous avons choisi celui qui était fourni par un cheval soumis à des vaccinations depuis bientôt trois ans et pour lesquelles on s'était servi *d'une seule variété de streptocoques* : le streptocoque A, dont il a été question plus haut.

En multipliant ces expériences nous sommes arrivé à reconnaître que parmi nos différents échantillons il y en avait dont le développement *ne subissait aucun arrêt*, en d'autres termes qui formaient au bout de quelques heures une vraie culture ; ainsi la présence du sérum antistreptococcique en quantité relativement considérable, 5 pour 100, avait été impuissante pour entraver leur développement. Comme nous l'avons vu plus haut, l'action du sérum paraissant la même *in corpore* et *in vitro*, nous nous sommes demandé si ces microbes qui échappaient à l'action du sérum antistreptococcique dans nos tubes n'échapperaient pas aussi à l'action du sérum dans le corps des animaux, et si ce n'était pas sur eux que devaient se porter nos recherches. La suite de notre travail va démontrer que ces expériences *in vitro* mettaient réellement entre nos mains le fil qui devait nous conduire à des résultats certains.

Nous basant sur nos expériences *in vitro* nous avons rencontré dans notre collection plusieurs variétés qui ne se ressentent nullement de la présence du sérum antistreptococcique fourni par l'échantillon A. Ces variétés sont :

D. Coques et diplocoques : rares chaînettes de 5 à 7 individus, un peu incurvées.

P. Courtes chaînettes droites, composées de 5 à 8 individus.

- Q. Rares coques et diplocoques: nombreuses chaînettes de 10 individus en moyenne.
- F. Longues chaînettes très incurvées, agglomérées.
- O. Longues chaînettes en amas inextricables.
- B. Chaînettes de 5, 10, 20, parfois jusque 50 individus; par-ci, par-là quelques-unes pelotonnées.
- I. Coques et diplocoques : chaînettes de 3 à 15 individus, extrêmement fines.
- K. Chaînettes de 10 à 30 individus, peu incurvées, assez fines.
- M. Très longues chaînettes agglomérées.
- S. Chaînettes de 3 à 25 individus très incurvées.

Parmi ces variétés nous avons choisi particulièrement le microbe P qui tue le lapin avec un érysipèle typique sans généralisation du microbe dans le sang.

Outre ces microbes A et P qui ont surtout servi à nos expériences, nous avons eu la bonne fortune d'expérimenter également avec deux autres variétés de streptocoques qui se distinguent des précédents parce qu'ils donnent lieu à des lésions locales nulles ou faibles et qu'ils tuent le lapin par généralisation ; ce sont notamment les streptocoques qui ont servi l'un à produire le sérum antistreptococcique à l'Institut Pasteur, l'autre le sérum antistreptococcique de Belfanti de Milan.

Si nous résumons l'histoire de ces quatre variétés, avec lesquelles nous avons spécialement travaillé au cours de nos expériences nous avons :

- Str. A. L'ancien microbe du laboratoire de Louvain, isolé d'un abcès tonsillaire survenu au cours d'une angine diphthéritique, tuant les lapins par la gravité de l'érysipèle, ne produisant qu'exceptionnellement la généralisation chez le lapin, mais dont le développement est enrayé par le sérum des chevaux vaccinés avec ce même microbe.
- Str. P. Isolé des lochies au cours d'une infection puerpérale; il n'est pas influencé *in vitro* par le sérum de A; il tue le lapin de la même façon que A sans généralisation.
- Str. Mm. Isolé par Marmorek d'une angine scarlatiniforme, le même microbe qui a servi aux travaux de ce savant, tuant le lapin par simple généralisation, accompagnée rarement de réaction locale accusée.
- Str. Belfanti. Isolé d'une angine; microbe généralisant, utilisé par Belfanti dans la vaccination des chevaux.

Comme on le voit, nous nous sommes basé dans le choix de nos microbes sur la façon dont ils se comportent vis-à-vis des globules blancs et dans le corps des lapins.

Nous en avons donc deux à action surtout locale qui se distinguent *in vitro* par la façon dont ils se comportent vis-à-vis du sérum A; et deux autres dont l'action principale consiste dans une généralisation et qui ont servi aux travaux de deux laboratoires où l'on s'est occupé beaucoup de l'étude du sérum antistreptococcique.

CHAPITRE II

Pour procéder avec ordre commençons par étudier l'action du sérum de A sur le streptocoque A et le streptocoque P.

Comme nous l'avons dit précédemment, le sérum A est le sérum d'un cheval qui nous fournit du sérum antistreptococcique depuis près de 3 ans, qui n'a jamais reçu que la seule variété A et qui possède contre le streptocoque A un pouvoir très marqué. Un quart de cm. cube de ce sérum injecté à un gros lapin suffit pour prévenir chez celui-ci le développement d'un érysipèle qui sans son intervention aurait déterminé la mort de l'animal en quelques jours ; nos expériences ont été faites sur le plan suivant :

Nous prenons un lot de lapins que nous divisons en quatre groupes.

Ier groupe. — Il comprend un ou plusieurs lapins qui ne reçoivent pas le sérum mais uniquement le microbe A.

IIe groupe. — Il comprend plusieurs lapins recevant le sérum A et le streptocoque A.

IIIe groupe. — Il comprend un ou plusieurs lapins recevant uniquement le streptocoque P.

IVe groupe. — Il comprend plusieurs lapins recevant le streptocoque P et le sérum A.

Parmi ces 4 groupes 2 servent de témoins : ce sont les groupes I et III. Ils sont destinés à faire ressortir la

virulence des streptocoques employés. Les groupes II et IV sont appelés à nous renseigner sur l'action du sérum A sur le streptocoque A et P. Les microbes qui nous ont servi proviennent de cultures dans du bouillon de 24 heures de couveuse. Ce bouillon a été fait au moyen de macéré de viande de bœuf fraîche, un demi-kilog. par litre d'eau, additionné de 10 grammes de peptone, de 5 grammes de chlorure de sodium, et rendu légèrement alcalin.

Dans ces bouillons nous n'avons guère pu constater de différence quant à la richesse du développement de nos microbes A et P. Disons une fois pour toutes que le sérum était injecté dans la veine marginale de l'oreille 2 à 3 heures avant l'injection des microbes qui se faisait à l'aide d'une seringue de Pravaz sous la peau de l'autre oreille. Les dilutions étaient faites dans de l'eau physiologique. Nous avons démontré dans un récent travail[1], quel est l'avantage qui résulte de l'injection directe dans le sang : en suivant cette voie nous communiquons immédiatement au lapin le maximum de résistance, toute la masse du sérum introduite par cette voie est complètement incorporée et n'est nullement soumise aux variations si fréquentes de l'absorption sous-cutanée.

Expérience I.

Elle montre que le sérum de A est actif contre le streptocoque A, et inactif contre le streptocoque P. Les doses de streptocoques représentent *au moins* cinq fois la dose suffisante pour produire l'érysipèle. La quantité de sérum administré a été de 1, 2 1/2, 5 cm. cubes par kilog. de lapin. Disons une fois pour toutes que nous avons opéré, dans tout le cours de nos expériences, avec des lapins du poids moyen de 1 000 à 1 300 grammes. Les microbes ont toujours été administrés sous un petit volume, 1/10 cm. cube; les dilutions dans de plus fortes masses, par exemple dans 1 cm. cube, ont le défaut de répartir les microbes injectés sur une trop grande surface dans l'oreille, et l'infection n'est plus assez constante, surtout lorsque l'on recourt à de fortes dilutions. Les microbes, contrairement au sérum, n'ont jamais été proportionnés au poids de l'animal. Il résulte, en effet, de nombreux

1. Dr VAN DE VELDE, *Étude sur l'absorption des sérums* (sous presse).

travaux exécutés par Denys et ses élèves, que tous les lapins, grands et petits, réagissent sensiblement de la même manière vis-à-vis d'une même dose de streptocoques.

NUMÉROS DES LAPINS		QUANTITÉ de sérum A	DOSES de culture	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. A.	Lap. I. témoin I.		1/50	Érysipèle intense de toute l'oreille débutant dans les 24 h. : *mort* après 3 j. 1/2.
	— II. — II.		1/250	Erysipèle intense de toute l'oreille : *mort* après 10 jours.
	— III.	1	1/50	Pas d'érysipèle : *survit*.
	— IV.	2 1/2	1/50	id.
	— V.	5	1/50	id.
Strep. P.	Lap. VI. témoin I.		1/50	Érysipèle au maximum + 24 h.
	— VII. — II.		1/250	id. + 5 j. 1/2.
	— VIII.	1	1/50	id. + 2 j.
	— IX.	2 1/2	1/50	id. + 5 j.
	— X.	5	1/50	id. + 30 h.

Expérience II.

Au lieu de 1 cm. cube de sérum A contre le streptocoque A, nous avons réussi avec de plus faibles doses, notamment avec 1/10, 1/5 et 1/2 cm. cube.

NUMÉROS DES LAPINS	DOSES de sérum A	DOSES de culture	RÉSULTATS
	c.c.	c.c.	
Lap. I. témoin I .		1/500	Érysipèle au maximum + en 4 j.
— II. — II .		1/2000	» » + en 8 j.
— III.	1/10	1/250	Rien.
— IV.	1/5	1/250	Réaction locale accusée qui disparaît après 3 j.
— V.	1/2	1/250	Rien.

Expérience III.

Vu l'impuissance du sérum A contre le streptocoque P donné à la

dose de 1/50 cm. cube nous répétons l'expérience I en abaissant la dose de microbes à 1/100 cm. cube.

NUMÉROS DES LAPINS		QUANTITÉ de sérum A	DOSES de culture	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. A.	Lap. I. témoin I.		1/100	Érysipèle intense dès le lendemain : 2 jours.
	— II. — II		1/500	Érysipèle intense dès le lendemain : + 4 jours.
	— III.	1	1/100	Rien : *survit.*
	— IV.	2 1/2	1/100	id.
	— V.	5	1/100	id.
Strep. P.	Lap. VI. témoin I.		1/100	Érysipèle intense dès le lendemain : + 7 jours.
	— VII. — II.		1/500	Érysipèle intense dès le lendemain : + 48 heures.
	— VIII.	1	1/100	Érysipèle intense dès le lendemain : + 52 heures.
	— IX.	2 1/2	1/100	Érysipèle intense dès le lendemain : + 2 j. 1/2.
	— X.	5	1/100	Érysipèle intense dès le lendemain : + 4 jours.

Les expériences I et III nous montrent que 1 cm. cube de sérum A préserve le lapin contre une dose près de 10 fois pathologique (1/50) tandis que 5 cm. cubes du même sérum sont impuissants contre la dose 5 fois pathologique du streptocoque P. Nous devons en conclure qu'un sérum peut être très actif contre un échantillon de streptocoque et inactif contre un autre, du moins aux limites dans lesquelles nous avons expérimenté.

Ces expériences nous montrent déjà une différence d'action marquée d'après le microbe inoculé, mais elles ne nous révèlent pas encore complètement l'étendue de cette différence.

Pour mettre celle-ci complètement en évidence il est nécessaire : 1° de rechercher si l'on ne peut pas augmenter les doses du streptocoque A, et 2° si l'on ne peut pas diminuer les doses de P et obtenir encore les mêmes résultats, c'est-à-dire neutralisation du microbe A et développement du microbe P.

Pour fixer les limites extrêmes de la pathogénie des microbes nous avons institué des expériences dans lesquelles nous avons augmenté la dose de A. La dose la plus forte que nous ayons essayée est la dose énorme de 1/10 de cm. cube représentant, comme nous le démontrerons plus tard, *au moins* 5 000 fois la dose mortelle, car dans la suite notre microbe A a produit d'une façon constante de l'érysipèle quand on l'injectait dans l'oreille du lapin à la dose de 1/50 000 de cm. cube. Or chez les lapins auxquels on administre la dose de 1/10 cm. cube concurremment avec 5 cm. cubes de sérum A, on n'obtient pas de développement d'érysipèle. Chez la plupart des lapins il y a à peine une réaction locale visible; chez d'autres cette réaction locale est plus accusée mais elle ne présente pas de tendance à s'étendre et dès le lendemain elle entre en régression et les lapins restent en vie.

Voici réunis quelques exemples de ces injections pratiquées dans le courant de nos recherches.

Expérience IV.

NUMÉROS DES LAPINS	QUANTITÉS de sérum par kg.	QUANTITÉS de microbes A	RÉSULTATS
	c.c.	c.c.	
Lap. I.	2 1/2	1/10	Réaction locale en régression après 3 j.
— II.	5	1/10	Réaction locale en régression après 2 j.
— III.	5	1/10	Réaction locale qui laisse place à 2 petits abcès.
— IV.	5	1/10	Érysipèle de la 1/2 oreille mais qui guérit en 2 j.
— V.	5	1/10	Réaction locale qui disparaît après 5 j.
— VI.	5	1/10	Rien.
— VII.	5	1/20	Réaction locale qui entre en régression après 3 j.

Ainsi ces expériences démontrent qu'avec 5 cm. cubes, même avec 2 c.c. 1/2 de sérum A on parvient à enrayer les suites de l'inoculation de 1/10 cm. cube de culture A. On obtiendrait peut-être les mêmes effets avec des doses plus fortes de culture ou avec des doses plus faibles de sérum;

mais nous n'avons pas continué nos expériences dans cette direction, jugeant ces résultats suffisamment nets pour les résultats que nous poursuivons.

Retournons à présent au microbe P.

Nous avons vu que 5 cm. cubes de sérum A sont impuissants contre 1/100 cm. cube P. Essayons des doses plus faibles : 1/500 cm. cube P.

Expérience V.

NUMÉROS DES LAPINS		QUANTITÉS de sérum A	DOSES de culture P	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. P.	Lap. I. témoin I.		1/500	Erysipèle intense + 8 j. 1/2.
	— II. — II.		1/2000	— modéré; survit cachectique.
	— III.	1	1/500	Érysipèle d'une 1/2 oreille + 4 jours.
	— IV.	2 1/2	1/500	Érysipèle d'une 1/2 oreille moins la pointe + 3 j. 1/2.
	— V.	5	1/500	Réaction locale froide qui disparaît après 3 jours, la mort survient après 9 jours.

Cette expérience semble indiquer que si le sérum A est loin d'être aussi puissant contre le streptocoque P que contre le streptocoque A il exerce néanmoins sur le premier une certaine action ; le deuxième témoin nous montre que 1/2 000 est capable de donner l'érysipèle ; contre le quadruple de cette dose, à savoir 1/500 cm. cube, 1 et 2 c.c. 1/2 de sérum A sont impuissants ; mais 5 cm. cubes limitent les manifestations pathologiques à une simple réaction locale.

Ce résultat ne doit pas être considéré comme l'effet du hasard : en effet nous pouvons encore rapporter deux expériences qui indiquent que le sérum de A a une action (quoique faible) sur le streptocoque P.

Expérience VI.

NUMÉROS DES LAPINS		QUANTITÉS de sérum A	DOSES de culture P	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. P.	Lap. I. témoin I.		1/500	Érysipèle modéré à toute l'oreille + 4 jours.
	— II. — II.		1/2 000	Érysipèle intense à toute l'oreille + 2 jours.
	— III. — III.		1/10 000	Érysipèle au maximum après 2 jours + 3 j. 1/2.
	— IV.	5 par kilog.	1/500	Érysipèle au maximum après 2 jours + 50 heures.
	— V.		1/1 000	Réaction locale qui ne devient pas érysipèle.
	— VI.		1/2 000	Réaction locale accusée, mais qui disparaît le 3ᵉ jour.
	— VII.		1/10 000	Réaction locale qui disparaît en 24 heures.

Expérience VII.

NOMBRE DES LAPINS		QUANTITÉ de sérum A	DOSES de culture P	RÉSULTATS
		c. c.	c.c.	
Strep. P.	Lap. I. témoin I.		1/1 000	Érysipèle d'une 1/2 oreille et des parties voisines + 3 jours.
	— II. — II.		1/10 000	Érysipèle de toute oreille + 4 j.
	— III. — III.		1/50 000	id. id. + 4 j.
	— IV.	5 par kilog.	1/1 000	Réaction locale marquée.
	— V.		1/10 000	id. au minimum.
	— VI.		1/20 000	Rien.

De nos trois dernières expériences nous devons conclure que le sérum A exerce une action sur le streptocoque P, mais il est vrai que cette action est bien plus faible que celle que le même sérum exerce sur le streptocoque A. En effet si nous nous en tenons aux injections de 5 cm. cubes de sérum, nous trouvons que cette dose est active contre 1/10 de A tandis

qu'elle ne développe son pouvoir vis-à-vis du streptocoque P que quand on abaisse la dose de celui-ci à 1/1 000 et peut-être à 1/500.

En d'autres termes le sérum de A développe 50 à 100 fois plus de puissance contre A que contre P.

Si l'on se demande si cet effet est constant on peut dire que non, car dans la suite de notre travail nous rencontrerons des expériences où cet effet n'est pas obtenu.

Il nous paraît nécessaire de faire au sujet de ces expériences deux remarques.

La première c'est que cette différence d'action ne peut pas s'expliquer par un développement plus abondant du streptocoque P; en effet les cultures montrent le même trouble à l'œil nu et au microscope une quantité sensiblement égale de chaînettes. En second lieu on ne peut pas non plus expliquer la différence des résultats par une virulence plus grande de P. En effet nous avons fixé soigneusement la virulence de nos deux microbes à plusieurs reprises pendant la durée de nos expériences et nous sommes arrivés à la conclusion que A paraît toujours un peu plus virulent que P. Le tableau suivant dans lequel nous réunissons ces expériences nous le montre d'une façon évidente.

DOSES de microbes	STREPTOCOQUE A	STREPTOCOQUE P
c.c.		
1/50	Érysipèle maximum + 3 j. 1/2.	Érysipèle maximum + 2 j.
1/100	— modéré	— — + 5 j. 1/2.
1/250	— maximum + 3 j.	— modéré + 8 j. 1/2.
1/500	— — + 4 j.	— — + 2 j.
1/500	— fort + 4 j.	— faible + 5 j.
1/2 000	— suintant + 3 j. 1/2.	— 1/2 oreille et parties voisines + 6 j.
1/2 000	— fort	— mod., régression après 6 j.
1/2 000	— intense + 50 h.	Réaction locale intense + 6 j.
1/5 000	— 1/2 oreille + 4 j.	1/2 oreille et parties voisines + 3 j.
1/10 000	— modéré de toute l'oreille + 4 j.	Réaction locale étendue + 7 j.
1/20 000	— 1/2 oreille + 2 j.	Rien : *survit.*
1/50 000	— toute oreille + 5 j.	Réaction locale froide : *survit.*

Nous inspirant des expériences de Denys et Mennes[1] qui inoculaient les streptocoques dans une oreille de lapin et le pneumocoque dans l'autre oreille, et qui font mourir l'animal d'infection streptoccocique ou d'infection pneumococcique d'après qu'ils administrent l'un ou l'autre de ces sérums, nous avons voulu voir ce qui se produirait si l'on inocule à un même lapin dans l'une des oreilles le streptocoque A et dans l'autre le streptocoque P.

Comme les expériences suivantes le démontrent, l'injection de sérum A empêche le développement du microbe A mais est sans action sur le microbe P. Pour comprendre toute la portée de nos expériences le lecteur est prié de bien remarquer que les doses du streptocoque P sont inférieures à celles du streptocoque A.

Expérience VIII.

La dose de A est double de celle de P; nous injectons le streptocoque A dans l'oreille gauche et le streptocoque P dans l'oreille droite.

NUMÉROS DES LAPINS	QUANTITÉ de sér. A.	STREP. A OREILLE GAUCHE	STREP. P OREILLE DROITE
	c.c.	c.c.	c.c.
Lap. I. tém. I.		1/100 Érysipèle de toute l'oreille maximum.	1/100 Erysip. toute l'oreille modérément.
— II. . . .	2,5 par kilog.	1/25 Réaction locale.	1/50 1/2 oreille et parties voisines.
— III. . . .	2,5 par kilog.	1/50 Rien.	1/100 Érysip. de toute l'oreil.
— IV. . . .	2,5 par kilog.	1/100 Rien.	1/200 Toute l'oreille modérément.

Expérience IX.

Les doses extrêmes de A et de P sont entre elles comme 80 : 1. Les plus fortes doses de A sont 1/25 cm. cube; les plus petites de P de 1/1000 et 1/2000 cm. cube. Nous avons rappelé plus haut plusieurs exemples démontrant que le sérum A empêche souvent ces petites doses

1. Denys et Mennes, *loc. cit.*

de développer leur action pathogène, mais nous avons dit alors que cette action n'est pas constante ; nous en avons la preuve dans l'expérience suivante :

NUMÉROS DES LAPINS	QUANTITÉ de sér. A	STREP. A OREILLE GAUCHE	STREP. P OREILLE DROITE
	c.c.	c.c.	c.c.
Lap. I. tém. I.		1/1 000 Érysip. toute l'oreille.	1/1 000 Érysip. toute l'oreille.
— II. — II.		1/2 000 — —	1/2 000 — —
— III. . . .	5	1/50 Rien.	1/500 — —
— IV. . . .	5	1/25 id.	1/1 000 — —
— V. . . .	5	1/25 Légère réaction locale.	1/2 000 — —

Pour finir ce chapitre résumons en quelques propositions les résultats que nous avons obtenus avec le sérum A sur les streptocoques A et P.

1° A la dose de 5 cm. cubes, le sérum de A peut neutraliser 5 000 doses pathologiques de A.

2° A la même dose le sérum A n'est actif que contre 100 doses pathologiques de P. Encore cette action n'est pas contante. Pour obtenir des résultats sûrs il faudrait probablement encore abaisser la dose de P.

3° On peut mettre cette différence entre les 2 streptocoques en évidence sur le même animal en lui inoculant le streptocoque A dans une oreille et le streptocoque P dans l'autre.

CHAPITRE III

Abordons à présent l'action du sérum de P sur les streptocoques A et P.

Le sérum P provient d'un cheval qui n'a jamais reçu d'autres streptocoques que le streptocoque P.

Nous pouvons dire dès à présent que, de même que le sérum A est faible vis-à-vis du streptocoque P, de même le sérum P est faible vis-à-vis du streptocoque A.

Expérience X.

NUMÉROS DES LAPINS		QUANTITÉ de sérum P	DOSES de culture	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. A.	Lap. I. témoin I.		1/500	Érysipèle fort de toute l'oreille : + 4 jours.
	— II. — II.		1/2 000	Érysipèle fort de toute l'oreille : + 50 heures.
	— III.	5	1/100	Érysipèle intense de toute l'oreille : + 50 heures.
	— IV.	5	1/500	Érysipèle modéré de toute l'oreille.
	— V.	5	1/1 000	Érysipèle faible en régression après 5 jours.
Strep. P.	Lap. I. témoin I.		1/500	Érysipèle modéré de toute l'oreille : + 36 heures.
	— II. — II.		1/2 000	Érysipèle intense de toute l'oreille : + 48 heures.
	— III.	5	1/100	Réaction très localisée, rougeur disparue en 3 jours.
	— IV.	5	1/500	Rien.
	— V.	5	1/1 000	Rien.

Cette expérience montre que 5 cm. cubes de sérum P par kilog. peuvent préserver le lapin contre 1/100 1/500 et 1/1 000 cm. cube de P, mais le laissent sensible à la même dose de A.

En présence de ces résultats il est nécessaire, pour se rapprocher des limites d'action de notre sérum, de diminuer les doses du streptocoque A et d'augmenter celles du streptocoque P; c'est ce que nous faisons dans l'expérience suivante où nous abaissons la dose de A jusqu'à 1/2 000 cm. cube et où nous élevons celle de P jusqu'au 1/20 cm. cube. Le résultat reste le même; le sérum P n'empêche pas l'action pathologique de A mais il prévient celle de P.

Expérience XI.

NUMÉROS DES LAPINS		QUANTITÉS de sérum P	DOSES de culture	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. A.	Lap. I. témoin I.		1/500	Érysipèle de toute l'oreille + 3 j. 1/2.
	— II. — II.		1/2 000	Érysipèle au maximum + 3 j. 1/2.
	— III......	5 par kilog.	1/100	— fort + 2 j. 1/2.
	— IV......	5 par kilog.	1/500	— — + 2 j. 1/2.
	— V......	5 par kilog.	1/1 000	— au maximum + 3 j.
	— VI......	5 par kilog.	1/2 000	— fort en régression au bout de 8 jours.
Strep. P.	Lap. VII. témoin I.		1/500	Érysipèle fort de toute l'oreille + 4 jours.
	— VIII. — II.		1/2 000	Érysipèle intense + 36 heures.
	— IX. — III.		1/10 000	— au maximum + 3 h. 1/2.
	— X......	5 par kilog.	1/20	Rien.
	— XI......	5 par kilog.	1/50	Presque pas de trace de réaction locale.
	— XII......	5 par kilog.	1/100	Rien.
	— XIII......	5 par kilog.	1/500	id.
	— XIV......	5 par kilog.	1/1 000	id.

En présence de ces résultats nous avons senti le besoin de diminuer encore les doses du streptocoque A et d'augmenter celles de P. Malgré l'écart considérable, les résultats sont encore les mêmes ; ils continuent à proclamer l'impuissance du sérum P contre le streptocoque A.

Cette impuissance ressort d'autant plus nettement que notre témoin inoculé avec 1/50 000 cm. cube ne présente pas d'érysipèle tandis que le lapin correspondant injecté avec le sérum présente un érysipèle au plus haut degré. Ce phénomène nous prouve que la dose de 1/50 000 ne peut plus donner sûrement l'érysipèle et que par conséquent nous nous trouvons aux limites de son action pathogène.

Expérience XII.

NUMÉROS DES LAPINS		DOSES de sérum P	DOSES de culture	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. A.	Lap. I. témoin I.		1/1 000	Érysipèle fort de toute l'oreille + 4 jours.
	— II. — II.		1/10 000	Érysipèle fort de toute l'oreille + 3 jours.
	— III. — III.		1/50 000	Érysipèle d'une 1/2 oreille : *survit.*
	— IV.	5	1/1 000	Érysipèle de toute l'oreille : + 24 heures.
	— V.	5	1/5 000	Érysipèle maximum + 5 j.
	— VI.	5	1/20 000	— Id. + 36 h.
	— VII.	5	1/50 000	— Id. + 46 h.
Strep. P.	Lap. VIII. témoin I.		1/1 000	Érysipèle d'une 1/2 oreille et des parties voisines + 3 j.
	— IX. — II.		1/10 000	Érysipèle de toute l'oreille.
	— X. — III.		1/50 000	— — + en 3 j.
	— XI.	5	1/10	Rien.
	— XII.	5	1/20	id.
	— XIII.	5	1/50	id.
	— XIV.	5	1/100	id.

Nous concluons de nos expériences du sérum P sur les streptocoques A et P :

1° Que ce sérum n'a aucune action sensible sur le streptocoque A. En effet l'injection de 5 cm. cubes n'a pas d'action certaine contre 1/50 000 de cm. cube que nous pouvons considérer comme une dose pathogène extrême.

2° Que le sérum P exerce sur le streptocoque P une action considérable puisque cette même dose de sérum (5 cm.cubes) annihile l'effet de 1/10 cm. cube répondant à au moins 5 000 doses mortelles.

Si à présent nous comparons entre elles les expériences sur les sérums A et P vis-à-vis des streptocoques A et P, nous constatons que les deux sérums sont capables de neutraliser la même dose des microbes qui ont servi à les préparer, à savoir 1/10 cm. cube. Mais tandis que le sérum A possède une action bien que très faible sur P, le sérum P

paraît complètement impuissant devant le microbe A; en d'autres termes le sérum A aurait une action sur les deux microbes quoique différente dans son intensité, tandis que le sérum P n'aurait d'effet que vis-à-vis du microbe P.

CHAPITRE IV

Le peu d'action que le sérum A exerce sur le streptocoque P nous a engagé à rechercher si ce phénomène était purement accidentel ou si d'autres microbes se comportaient comme P. Nous avons pris dans notre collection deux autres microbes, les streptocoques D et M qui également ne subissent pas l'influence de A. Voici nos expériences à ce sujet. Nous commençons par M.

La dose des microbes M que nous donnons est élevée : c'est 1/10 cm. cube. Nous sommes forcé de donner cette forte dose à cause de son faible pouvoir pathogène pour le lapin ; à la dose de 1/20 cm. cube il donne à la vérité de l'érysipèle, mais celui-ci se développe avec une lenteur extraordinaire ; à la dose de 1/40 et 1/50 cm. cube il n'a plus d'action du tout.

Expérience XIII.

NUMÉROS DES LAPINS		DOSES de sérum A	DOSES de str. M.	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. M.	Lap. I. témoin I.		1/10	Érysipèle qui envahit toute l'oreille en 3 jours.
	— II. — II.		1/20	Érysipèle qui, après 7 j. d'incubation envahit toute l'oreille modérément.
	— III. — III.		1/50	Érysipèle qui, après 8 j. d'incubation, envahit toute l'oreille très faiblement.
	— IV.	1	1/10	Érysipèle qui, après 2 j., envahit toute l'oreille.
	— V.	2 1/2	1/10	Érysipèle qui, après 3 j., envahit fortement toute l'or.
	— VI.	5	1/10	Érysipèle envahit après 1 jour presque toute l'oreille, et après 3 j. toute l'oreille bien. Ce lapin meurt après 7 j.

Les doses de sérum A administrées sont de 1, 2 1/2 et 5 cm. cubes par kilog. Ce sérum paraît n'avoir influencé en rien l'évolution de l'érysipèle, et le sort des lapins injectés avec le sérum est sensiblement le même que celui du lapin témoin qui a reçu la même dose de culture microbienne.

Il était nécessaire de refaire l'expérience en diminuant les doses du microbe M.

Expérience XIV.

NUMÉROS DES LAPINS		DOSES de sérum A	DOSES de culture M	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. M.	Lap. I. témoin I.		1/20	Réaction locale qui fait place après 7 j. à un érysipèle modéré de toute l'oreille.
	— II. — II.		1/40	Rien.
	— III. — III.		1/100	Id.
	— IV.	1	1/20	Réaction locale qui fait place après 6 j. à un érysipèle faible de toute l'oreille.
	— V.	2 1/2	1/20	Érysipèle fort après 6 jours d'incubation.
	— VI.	5	1/20	Mort survient après 20 h. sans manifestations locales.

Pour confirmer des résultats si intéressants, nous avons répété une troisième fois cette expérience avec 1/10 de culture.

Expérience XV.

NUMÉROS DES LAPINS		DOSES de sérum A	DOSES de culture M	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. M.	Lap. I. témoin I.		1/10	Après 4 j., érysipèle faible qui entre en régression le 6e j.
	— II. — II.		1/10	Après 4 j., érysipèle modéré des 3/4 de l'oreille.
	— III. — III.		1/50	Rien.
	— IV.	2 1/2	1/10	Après 4 j., érysipèle au maximum.
	— V.	5	1/10	Après 4 j., érysipèle faible qui persiste 3 j. et qui entre en régression au 8e jour.

Le second échantillon (str. D), qui n'est pas influencé par le sérum A a été étudié spécialement à cause de sa faible virulence pour le lapin ; il doit être donné à la dose de 1/2 cm. cube pour produire un effet ; malgré cette grande quantité on n'obtient le plus souvent qu'une réaction locale d'une certaine étendue et plus rarement une extension à toute l'oreille ; dans ce cas le gonflement est si peu marqué que l'oreille reste dressée ; les lapins ne meurent pas.

Expérience XVI.

NUMÉROS DES LAPINS		DOSES de sérum A	DOSES de culture str. D	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. D.	Lap. I. témoin I.		1/2	Au second jour, il y a à peine une réaction locale, celle-ci disparaît après 7 jours.
	— II. — II.		1/4	Après 2 j., toute l'oreille est atteinte d'un érysipèle léger, les oreilles restent dressées. Après 7 j., tout est rentré dans l'autre.
	— III. — III.		1/10	Après 2 j. survient un érysipèle qui atteint une 1/2 oreille et les parties voisines ; les oreilles restent dressées et au 6e jour la régression survient.
	— IV.	1	1/2	Après 2 j. survient une réaction locale étendue avec prolongement vers le sommet ; après 6 j., on constate à cet endroit un petit noyau et l'épaississement et la rougeur ont disparu.
	— V.	2 1/2	1/2	Réaction locale assez étendue qui, au 6e jour, a disparu.
	— VI.	5	1/2	La réaction locale qui survient le 3e jour est remplacée au 7e jour par un érysipèle modéré qui envahit presque toute l'oreille et qui, au 10e jour, entre en régression.

Comme on le voit, les lapins qui ont reçu du sérum sont tout autant infectés que les lapins témoins.

Nous ne nous dissimulons pas qu'on peut nous faire à propos de cette expérience une petite objection portant sur

la grande quantité de microbes injectés ; la plus forte dose de streptocoques A que nous ayons essayée est de 1/10 cm. cube, tandis que la dose du streptocoque D est de 1/2 cm. cube. Notre sérum A est donc appelé à combattre 5 fois plus de strept. D que de strept. A. Mais nous ferons remarquer d'un autre côté que le streptocoque A est plusieurs milliers de fois plus virulent que le streptocoque D.

Nous convenons du reste volontiers que pour apprécier rigoureusement notre dernière expérience il faudrait savoir jusqu'à quel point la *virulence* compense le *nombre*.

Pour notre part nous inclinons néanmoins à croire que le nombre n'est pas tout, et que la virulence joue également un rôle, c'est du moins ce qu'il faut conclure d'une expérience faite avec un autre microbe, le streptocoque G, aussi peu virulent que D et dont l'action pathogène est néanmoins enrayée par le sérum A.

Expérience XVII.

NUMÉROS DES LAPINS		DOSES de sérum A	DOSES de culture G	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. G.	Lap. I. témoin I.		1/2	A peine réaction locale.
	— II. — II.		1/2	Le lendemain de l'inoculation, une 1/2 oreille moins la pointe ; régression au 3e j.
	— III. — III.		1/2	Après 2 j., réaction locale ; après 3 j., réaction locale étendue vers la base de l'oreille ; après 7 j., toute l'oreille est fortement atteinte ; après 10 j., elle se dessèche.
	— IV. — IV.		1/4	Rien, la mort survient après 7 j. par infection générale.
	— V. — V.		1/10	Rien avec survie.
	— VI.	1	1/2	id.
	— VII.	2 1/2	1/2	id.
	— VIII.	5	1/2	id.

A côté de notre microbe P qui ne paraît guère influencé, nous en avons deux autres, M et D. Tous ces microbes appar-

tiennent à la catégorie des streptocoques qui produisent une réaction locale sans généralisation.

Mais comment se comportent vis-à-vis du sérum A les microbes généralisants tels que ceux de Belfanti et de Marmorek?

Commençons par le microbe Belfanti. Ce microbe s'est montré entre nos mains d'une virulence extraordinaire. En le passant de temps en temps à travers les animaux et en le conservant dans du bouillon de viande de bœuf *fraîche*, auquel on a eu soin d'ajouter V-VI gouttes de sérum de cheval normal, on le conserve facilement avec une virulence telle que le *cent milliardième* de cm. cube du bouillon de culture tue constamment les lapins en moins de trente-six heures. La voie d'infection à laquelle nous avons eu toujours recours est le tissu sous-cutané de l'oreille. Il va de soi que pour ce streptocoque ainsi que pour celui de Marmorek nous avons dû forcément sortir du cadre de notre travail, et que nous avons dû les prendre tels qu'ils nous sont parvenus, à savoir modifiés par des passages nombreux à travers les lapins. Nous aurions considéré notre travail très incomplet si nous n'avions réservé quelques pages à ces streptocoques, d'autant plus qu'ils peuvent être considérés comme des types de streptocoques généralisants.

Expérience XVIII.

Instruit par l'expérience que la condition essentielle pour obtenir des résultats démonstratifs consiste à ne pas ménager le nombre des animaux, nous avons institué nos recherches au sujet de l'activité du sérum A vis-à-vis du streptocoque Belfanti sur un lot de 15 lapins.

Cette expérience démontre que le sérum de A agit contre le streptocoque Belfanti, à condition que celui-ci soit administré à faibles doses; il préserve contre 1/10 000 000 de cm. cube, alors que les témoins qui ont reçu 10 000 fois plus (1/100 000 000 000 cm. cube) succombent rapidement par infection générale. Il est vrai que la même dose de sérum A ne préserve pas contre la dose plus faible (1/100 000 000), mais nous pouvons, croyons-nous, considérer avec assurance

	NUMÉROS DES LAPINS	DOSES de sérum A	DOSES de la culture du str. Belfanti	RÉSULTATS
		c.c	c.c.	
Strep. Belfanti.	Lap. I. tém. I.		1/1 000	Mort en 24 h. : culture dans le sang.
	— II. — II.		1/10 000	— —
	— III. — III.		1/1 00 000	— —
	— IV. — IV.		1/1 000 000	— —
	— V. — V.		1/100 000 000	— —
	— VI. — VI.		1/1 000 000 000	— —
	— VII. — VII.		1/100 000 000 000	— —
	Lap. VIII. . .	1	1/1 000	Mort en 24 h. : forte culture dans le sang.
	— IX. . .	2 1/2	1/1 000	Mort en 28 h. : rares coques et diplocoques dans le sang.
	— X. . .	5	1/1 000	Mort en 30-36 h. : petite culture dans le sang.
	— XI. . .	5	1/10 000	Mort en 24 h. : culture dans le sang.
	— XII. . .	5	1/100 000	Mort en 24 h. : culture dans le sang.
	— XIII. . .	5	1/1 000 000	Mort en 24 h. : culture dans le sang.
	— XIV. . .	5	1/10 000 000	*Survit.*
	— XV. . .	5	1/100 000 000	Mort en 3 j. : sans microbes dans le sang.

la survie de trois jours et le fait de ne pas avoir trouvé de microbes dans le sang comme un résultat manifeste de l'efficacité du sérum A.

Opposons maintenant à cette expérience une autre faite sur le même plan mais où nous faisons agir le sérum A contre le microbe de Marmorek. La dose qui tue sûrement les lapins atteint également le 1/100 000 000 000 de cm. cube. Ici, contrairement à ce que nous avons pu constater dans l'expérience précédente, 5 cm. cubes de sérum A restent sans effet sur cette faible dose et les lapins injectés avec le sérum meurent tout aussi rapidement que les témoins.

Expérience XIX.

Conclusion. — Notre sérum A, si actif contre le streptocoque A, n'a aucun ou seulement un très faible pouvoir contre les streptocoques généralisants.

	NUMÉROS DES LAPINS	DOSES de sérum A	DOSES de culture du str. Marmorek	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Str. Marmorek.	Lap. I. tém. I.		1/1 000	Mort en 24 h.
	— II. — II.		1/10 000	— —
	— III. — III.		1/100 000	— —
	— IV. — IV.		1/1 000 000	— en 36 h.
	— V. — V.		1/100 000 000	— en 24 h.
	— VI. — VI.		1/1 000 000 000	— en 38 h.
	— VII. — VII.		1/100 000 000 000	— en 36 h.
	Lap. VIII. . . .	1	1/1 000	Mort en 28 h.
	— IX. . . .	2 1/2	1/1 000	— en 28 h.
	— X. . . .	5	1/1 000	— en 36 h.
	— XI. . . .	5	1/10 000	— en 30 h.
	— XII. . . .	5	1/100 000	— en 24 h.
	— XIII. . . .	5	1/10 000 000	— en 42 h.
	— XIV. . . .	5	1/1 000 000 000	— en 30 h.
	— XV. . . .	5	1/100 000 000 000	— en 30 h.

En somme, jusqu'à présent nous avons étudié l'action du sérum A sur les streptocoques A, P, M, D, G, Belfanti et Marmorek.

Avant de passer à d'autres recherches il sera peut-être utile de résumer les résultats obtenus. Ce résumé se trouve dans le tableau suivant; il indique la quantité de ces microbes neutralisée par 5 cm. cubes de sérum A.

Action du sérum A sur les streptocoques :

A :	neutralise 4 à 5 000 doses pathologiques.
P :	— 50 à 100 —
M :	n'a pas d'effet neutralisant sur la simple dose pathogène.
D :	— — — — —
G :	neutralise au moins une fois la dose érysipélatogène.
Belfanti :	— une fois 10 000 doses pathogènes.
—	une autre fois ne neutralise même pas 1 000 doses pathogènes.
Marmorek :	le sérum de A paraît dépourvu de tout effet sur ce streptocoque.

CHAPITRE V

Dans le chapitre précédent nous avons essayé le sérum de A sur divers streptocoques, M, D, G, Belfanti et Marmorek.

Assurément il aurait été intéressant de faire la même étude avec le sérum de P. En effet, si on se le rappelle, ce sérum possédait vis-à-vis du streptocoque A une action toute différente que sur le streptocoque P. Il est possible que sur M, D, G, Belfanti et Marmorek le sérum de P se soit comporté différemment que le sérum de A. Mais il faut se borner en toutes choses et nous nous sommes contenté d'étudier d'une façon complète l'action de P sur un streptocoque généralisant, le streptocoque Belfanti.

Rappelons que 5 cm. cubes de sérum de A sont sans action sur 1/1 000 000 cm. cube de streptocoque Belfanti, mais se montrent actifs contre 1/10 000 000 et contre 1/100 000 000 cm. cube de Belfanti (exp. XVIII).

Pour donner à ces expériences toute la valeur qu'elles méritent, ajoutons qu'elles ont été faites en même temps et avec les mêmes cultures que pour le sérum A (exp. XVIII).

Les témoins de cette expérience servent également ici.

Nous pouvons dire dès à présent que le sérum P s'est montré plus efficace que le sérum A. Il est vrai qu'il ne neutralise pas de fortes doses telles que 1/10, 1/50 1/100, et 1/1000 cm. cube, mais il est quelquefois actif contre 1/10 000 et sûrement contre des doses plus petites, tandis que la limite d'action du sérum A commence seulement à 1/10 000 000 ou même plus bas que 1/100 000 000 (cf. exp. XVIII)

Pour la facilité de la lecture nous reproduisons dans le tableau suivant la série des témoins telle qu'elle a été exposée dans l'expérience XVIII.

Expérience XX.

	NUMÉROS DES LAPINS	DOSES de sérum P	DOSES de culture Belfanti	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. Belfanti.	Lap. I. tém. I.		1/1 000	Mort en 24 h. Culture dans le sang.
	— II. — II.		1/10 000	— —
	— III. — III.		1/100 000	— —
	— IV. — IV.		1/1 000 000	— —
	— V. — V.		1/100 000 000	— —
	— VI. — VI.		1/1 000 000 000	— —
	— VII. — VII.		1/100 000 000 000	— —
	Lap. VIII. . .	5	1/50	Mort en 30-36 h. Culture dans le sang.
	— IX. . .	5	1/1 000	— en 24 h. —
	— X. . .	5	1/10 000	Rien.
	— XI. . .	5	1/10 000	Mort en 30-36 h. Culture dans le sang.
	— XII. . .	5	1/50 000	Rien.
	— XIII. . .	5	1/100 000	id.
	— XIV. . .	5	1/10 000 000	id.
	— XV. . .	5	1/10 000 000	id.
	— XVI. . .	5	1/100 000 000	id.

CHAPITRE VI

Une conclusion qui découle avec la plus grande évidence des expériences précédentes est qu'un sérum donné peut être très actif contre un streptocoque et peu actif contre un autre.

Comme nous avons employé autant que possible les streptocoques tels qu'ils venaient des hommes, à savoir sans avoir subi des passages à travers des animaux, une autre question importante surgit naturellement : un sérum antistreptococcique obtenu avec un microbe donné n'agit-il pas chez l'homme avec la même inconstance que chez le lapin ?

Si l'on doit répondre affirmativement à cette question la

sérothéraphie poursuivie au moyen des produits d'un seul microbe doit conduire à des échecs, précisément parce que le sérum s'adresse à un de ces microbes complètement ou presque complètement réfractaires à cette action.

Il n'y a qu'un seul moyen réellement pratique de remédier à cet état de choses, c'est de fabriquer des sérums qui sont actifs à la fois contre plusieurs variétés. Les quelques expériences que nous avons entreprises dans cette direction sont de nature à démontrer que ce désidératum peut se réaliser.

Le sérum de A est presque inefficace contre le streptocoque P; et le sérum de P est tout à fait dépourvu d'activité contre le microbe A.

Qu'arrive-t-il si l'on vaccine un cheval avec 2 microbes? Les expériences suivantes vont répondre à cette question. Nous désignons son sérum par A P.

Expérience XXI.

NUMÉROS DES LAPINS			DOSES de sér. AP	QUANTITÉS de culture	RÉSULTATS
			c.c.	c.c.	
Sérum AP sur	Strep. A.	Lap. I. tém.		1/50 000	Érysipèle de toute l'oreille.
		— II. . . .	5	1/100	Rien.
	Strep. P.	Lap. III. tém.		1/50 000	Érysipèle d'une 1/2 oreille.
		— IV. . . .	5	1/100	Rien.

Conclusion. — Par nos expériences précédentes nous savons que le sérum A est incapable d'agir sur 1/100 cm. cube de P et que le sérum P est dépourvu d'action sur le streptocoque A. Or nous voyons ici un sérum, obtenu par vaccination au moyen de ces 2 microbes, prévenir l'infection contre 1/100 de chacun de ces 2 microbes.

Expérience XXII.

NUMÉROS DES LAPINS			DOSES de sérum AP	DOSES de cultures	RÉSULTATS
			c.c.	c.c.	
Sérum AP sur	Strep. A[1].	Lap. I. tém. I.		1/1 000	Érysipèle fort de toute oreille + 4 jours.
		— II. — II.		1/10 000	Erysipèle fort de toute oreille + 3 jours.
		— III. — III.		1/50 000	Érysip. de 1/2 oreille : survit.
		— IV.	5	1/20	Réaction locale à peine marquée.
		— V.	5	1/20	Réaction loc. allongée.
		— VI.	5	1/50	Rien.
	Strep. P[2].	Lap. VII. tém. IV.		1/500	Erysipèle modéré + 4 j.
		— VIII. — V.		1/2 000	— intense + 2 j.
		— IX. — VI.		1/10 000	— maximum + 3 j. 1/2.
		— X.	5	1/20	Réaction loc. allongée.
		— XI.	5	1/50	Rien.
		— XII.	5	1/100	Rien.

(1) Les témoins str. A sont ceux de l'expérience XII faite en même temps.
(2) — str. P — — VI —

Au lieu d'inoculer les 2 échantillons de streptocoque dans l'oreille de lapins différents qui ont reçu au préalable, une dose de sérum AP, nous avons injecté *dans le même lapin* le streptocoque A dans l'oreille gauche et le streptocoque P dans l'oreille droite.

Voici d'ailleurs le plan suivi :

On choisit un lot de 3 lapins ;

A un lapin on injecte le sérum A ;

A un second le sérum P;

A un troisième le sérum AP.

Quelques heures après l'administration du sérum chaque lapin reçoit dans une oreille une certaine dose du streptocoque A et dans l'autre une certaine dose du streptocoque P.

Comme le tableau suivant le démontre, pour chacun des

2 premiers lapins, l'oreille qui a reçu le sérum correspondant au microbe échappe seule à l'érysipèle.

La mort qui survient au bout d'un temps variable d'après les doses de microbes injectées doit être attribuée à la gravité de l'érisypèle qui envahit l'autre oreille.

Le troisième lapin qui a reçu le sérum double AP obtenu au moyen de 2 microbes ne gagne l'érysipèle à aucune oreille; le sérum double AP a préservé l'une et l'autre contre chacun des microbes injectés.

Nous ne citons ici qu'un exemple des 2 expériences faites sur le même plan et avec les mêmes résultats.

Expérience XXIII.

Lap. I : Témoin ..	oreille gauche .	1/500 A	Erysipèle maximum.
	oreille droite. .	1/500 P	id. id.
Lap. II : 5c.c. sér. A	oreille gauche .	1/50 A	Rien.
	oreille droite. .	1/50 P	Erysipèle intense.
Lap. III : 5c.c. sér. P	oreille gauche .	1/50 A	Erysipèle intense.
	oreille droite. .	1/50 P	Rien.
Lap. IV : 5c.c. sér. AP	oreille gauche .	1/50 A	Rien.
	oreille droite. .	1/50 P	Rien.

La conclusion qui découle de ces expériences est bien simple : grâce à la vaccination double, le sérum AP est devenu très actif; il a acquis à la fois les propriétés du sérum A et les propriétés du sérum P.

Il agit fortement contre A et fortement contre P : il agit contre A et P à la fois.

CHAPITRE VII

ACTION DU SÉRUM DE MARMOREK CONTRE LE STREPTOCOQUE A ET LE STREPTOCOQUE DE MARMOREK

Dans le cours de nos recherches nous avons reçu de l'Institut Pasteur de Paris 80 cm. cubes de sérum antistrepto-

coccique de Marmorek. Nous avons employé ce sérum dès le moment de sa réception et nous avons choisi comme microbe d'épreuve d'abord le microbe de Marmorek, ensuite notre microbe A. Voici les expériences avec le microbe de Marmorek.

Le streptocoque de Marmorek était à l'apogée de sa virulence; les témoins qui recevaient respectivement 1/100 000 000 et 1/1 000 000 000 cm. cube du bouillon de culture mouraient dans l'espace de 36 heures.

Vu la quantité énorme de sérum, 5 cm. cubes par kilog., que nous injections préventivement à nos lapins, nous pensions pouvoir inoculer à ceux-ci 1/1 000 000 ou même 1/10 000 cm. cube de la culture, et nous avions l'espoir de voir ces quantités relativement petites de microbes annihilées complètement par la forte dose de sérum.

Comme l'expérience le démontre, le sérum ne produisit aucun effet.

Expérience XXIV.

NUMÉROS DES LAPINS		DOSES de sérum Marmorek	DOSES de culture str. Marmorek	RÉSULTATS
		c.c.	c.c.	
Strep. Marmorek.	Lap. I. tém. I.		1/100 000 000	Mort en 36 heures.
	— II. — II.		1/1 000 000 000	— en 36 heures.
	— III.	5	1/10 000	— en 26 heures.
	— IV.	5	1/1 000 000	— en 28-34 heures.

En présence de ces premières déceptions, force nous a été de diminuer les doses du streptocoque Marmorek et nous avons donné à deux lapins qui avaient reçu du sérum préventivement les petites doses de 1/100 000 000 cm. cube et 1/1 000 000 000 cm. cube de culture. Comme le petit tableau suivant l'indique, l'effet attendu du sérum ne s'est guère produit.

Expérience XXV.

NUMÉROS DES LAPINS	DOSES de sér. Marmorek	DOSES de culture du str. Marmorek	RÉSULTATS
	c.c.	c.c.	
Lap. I. tém. I.	»	1/100 000 000	Mort en 24 h.
— II. — II.	»	1/1 000 000 000	— en 30 h.
— III. . . .	5	1/100 000 000	— en 20 h.
— IV. . . .	5	1/1 000 000 000	— en 38 h.

L'autopsie, pratiquée autant que possible au moment de la mort de ces lapins, nous a permis de voir le sang envahi chaque fois par une culture serrée de microbes.

Nous devons tirer de ces expériences la conclusion que le sérum de Marmorek, celui du moins que nous avons pu employer, s'est montré dans nos mains tout à fait inactif contre un milliardième de cm. cube de bouillon de culture.

D'après Marmorek 0, 2 cm. cube de son sérum est capable de préserver les lapins contre des doses 10 fois mortelles de son streptocoque; cette dose 10 fois mortelle représente d'après ce savant un millionième de cm. cube. Contre une dose 1 000 fois inférieure, à savoir contre un milliardième de cm. cube, par conséquent contre 1 000 fois moins de microbes, et avec la dose 25 fois plus forte du même sérum, nous ne sommes pas parvenu à sauver les lapins.

C'est ici peut-être le moment de rappeler les expériences de Petruschky et d'autres avec le sérum de Marmorek contre son microbe et dans lesquelles ces bactériologistes sont arrivés aux mêmes résultats que nous.

Nous n'avons pu résister à la tentation d'essayer le sérum de Marmorek contre notre microbe A.

La dose la plus faible contre laquelle nous l'avons employé est 1/1 000 cm. cube; les lapins ont succombé.

En faisant leur autopsie nous n'avons pas été peu étonné en constatant que ces animaux avaient dans leur sang une vraie culture de streptocoques, en d'autres termes ils avaient succombé à la généralisation. Nous avons rappelé déjà souvent que notre microbe A ne produisait pas de généralisation. D'où pouvait donc venir cette culture dans le sang?

C'est alors que nous nous sommes rappelé avoir entendu dire plusieurs fois que dans le sérum fourni par Marmorek on avait trouvé le streptocoque de Marmorek. Il fallait naturellement se demander si notre sérum en question ne renfermait pas également cet organisme et si ce n'était pas lui qui au lieu de sauver les lapins les avait tués.

Quand cette question s'est posée à nous, nous possédions encore plusieurs flacons qui n'avaient pas été encore débouchés; nous en avons ouvert 4; le contenu de l'un d'eux montra à toute évidence au microscope une petite culture de chaînettes de microcoques absolument semblables à des chaînettes de streptocoques; ce sérum ensemencé sur agar nous fournit d'abondantes cultures identiques à celles du streptocoque de Marmorek.

Le contenu d'un second flacon, très limpide du reste, ne fut ni examiné au microscope ni mis en culture, mais il fut injecté avec toutes les précautions possibles sous la peau des oreilles de deux lapins à raison de 1 cm. cube dans chaque oreille. Or, ces deux lapins moururent d'infection généralisée, reproduisant jusque dans les moindres détails les infections produites par le microbe de Marmorek.

La vérité nous oblige de dire que deux autres flacons examinés paraissaient dépourvus de tout germe; ni l'ensemencement sur agar ni l'injection à des lapins n'a révélé la présence de streptocoques.

CHAPITRE VIII

Avant de terminer nous ne pouvons manquer de signaler un phénomène très curieux que nous avons constaté à propos du *pouvoir agglutinant* de nos différents sérums A, P, AP.

Le sérum A agglutine fortement le microbe A, au bout de 20 minutes, à la température de 37°, les microbes se réunissent en très petits flocons et tombent au fond des tubes où il se forme un dépôt grumeleux, difficile à désagréger. Au-dessus de ce dépôt le bouillon est aussi limpide que s'il avait été filtré sur la bougie de porcelaine. Le même sérum A n'a aucune action, du moins à petites doses, sur les cultures de P.

De son côté le sérum de P agglutine fortement le streptocoque P mais n'exerce aucune action sur le streptocoque A.

Enfin le sérum AP, obtenu par ces deux microbes à la fois, agglutine et précipite avec une égale intensité les deux microbes.

Voici en un petit tableau une des nombreuses expériences faciles à exécuter que nous avons faites au sujet de cet intéressant phénomène, toujours avec les mêmes résultats. Nous avons déjà eu antérieurement l'occasion de constater cette relation entre sérum et microbe servant à la vaccination; mais à cette époque nos expériences ne portaient que sur les sérums obtenus de divers chevaux vaccinés tous avec le même microbe, le streptocoque A; nous avons fait des constatations analogues avec le sérum d'un cobaye vacciné à l'aide d'un bacille typhique qui ne se laissait agglutiner par aucun sérum de malade typhisé, ni par le sérum d'un cheval vacciné à l'aide du bacille d'Eberth[1].

Il est à peine besoin de faire remarquer que dans les expériences sur l'agglutination des streptocoques on doit

1. *Bulletin de l'Académie royale de Belgique*, 27 mars 1897.

forcément se borner à opérer sur des cultures de bouillon qui présentent un trouble homogène; les variétés de streptocoques qui sont agglutinées naturellement et qui se déposent en grumeaux au fond des tubes ne peuvent convenir dans ce cas.

Faisons remarquer que tel n'est heureusement pas le cas pour nos streptocoques A et P : ceux-ci troublent les bouillons d'une façon uniforme et il est très facile de constater les moindres modifications qui se passent dans leur sein.

Expérience XXVI.

NUMÉROS DES LAPINS		APRÈS 20 MINUTES	APRÈS 1 HEURE	APRÈS 2 heures	SYNTHÈSE (1)
Cultures de str. A + 1/50 de	Sér. A.	Formation de grumeaux	Dépôt des grumeaux.		+
	Sér. P.	Aucune modification.	Même état.	Même état.	O
	Sér. AP	Formation de grumeaux	Dép. des grumeaux.		+
Cultures de str. P. + 1/50 de	Sér. A.	Aucune modification	Aucune modificat.	Aucune modificat.	O
	Sér. P.	Formation de grumeaux	Dép. des grumeaux.		+
	Sér. AP	Id.	Id.		+

(1) Nous indiquons par + là ou l'agglutination s'est produite, et par O les tubes où le sérum n'a apporté aucune modification.

Conclusion. — Il y a là une relation vraiment curieuse entre l'action préventive ou anti-infectieuse de ces sérums et leur action agglutinante.

Des recherches ultérieures devront nous apprendre si cette relation est constante.

Si le fait est vrai, on aurait peut-être dans l'agglutination un moyen sûr et facile de savoir si un microbe donné est justifiable ou non d'un sérum donné.

Qu'il nous soit permis encore de signaler les conséquences qui résultent de nos expériences au point de vue de la classification des microbes.

De nombreux auteurs ont voulu chercher dans l'absence ou la présence de cette réaction un moyen pour identifier un microbe donné. Nos expériences prouvent qu'un microbe de la même espèce peut dans certains cas la présenter et dans certains autres cas ne pas la présenter.

Ce fait est de nature à enlever une grande partie de sa valeur à la réaction d'agglutination comme critérium de classification.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous nous étions proposé de rechercher si un sérum antistreptococcique, obtenu au moyen d'une variété donnée de streptocoques, était efficace contre toutes les variétés de streptocoques pathogènes pour l'homme, ou s'il n'était actif que pour un certain nombre de ces variétés.

Nos expériences permettent de donner à cette question une réponse péremptoire.

Un sérum obtenu par une variété donnée de streptocoque est très puissant contre ce microbe et peut être complètement inactif contre un autre; notre sérum P réalise ce type de sérum. En effet il neutralise les effets de 1/10 cm. cube de streptocoque P et est inactif contre 1/50 000 cm. cube de streptocoque A, cette dose se trouvant à la limite de son action pathogène.

Dans d'autres cas l'action d'un sérum n'est pas aussi exclusive, mais la différence d'énergie est telle qu'en pratique le bénéfice peut être considéré comme peu important. A ce type de sérum appartient notre sérum A vis-à-vis de P; à la dose de 5 cm. cubes il neutralise l'effet de 1/10 cm. cube de A au moins, tandis qu'il ne commence à manifester ses effets contre P que si l'on abaisse la dose à 1/500 cm. cube. Comme nous l'avons dit, cette différence ne peut pas s'expliquer par

une différence de virulence, car ce microbe P s'est montré plutôt moins pathogène que le streptocoque A.

Étendant nos recherches à quelques autres microbes, nous avons constaté des différences d'action semblables; c'est ainsi qu'en comparant l'action du sérum de A et du sérum de P sur le streptocoque Belfanti nous avons montré que ce dernier est plus justifiable du sérum de P que du sérum de A.

Toutes ces constatations seraient de nature à obscurcir considérablement l'horizon de la sérothérapie antistreptococcique si nos expériences ne nous avaient révélé la possibilité de rendre un sérum actif contre deux échantillons antagonistes en inoculant le cheval simultanément avec ces deux échantillons. Des recherches ultérieuses montreront sans doute que si l'on inocule 3, 4 ou plus de variétés encore on pourra conférer au même cheval un pouvoir préventif contre un grand nombre d'échantillons; qui sait si le nombre ne deviendra pas indéfini?

La question qui est résolue dans ce travail avait été proposée par notre maître, M. le professeur Denys, au comité chargé d'élaborer les questions du concours universel organisé à l'Exposition universelle de Bruxelles en 1897. Si nous sommes arrivé à des résultats péremptoires c'est avant tout grâce aux précieux conseils de ce maître désintéressé. Qu'il reçoive ici l'expression publique de toute notre reconnaissance.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Clinique des maladies du système nerveux. Hospice de la Salpêtrière. Année 1895-1896, 2e série, par M. le professeur Raymond.

Le second volume des cliniques des maladies du système nerveux, que vient de publier M. le professeur Raymond, comprend la deuxième série des leçons professées pendant l'année 1895-96.

Ce volume commence par trois leçons, d'un intérêt considérable, dans lesquelles l'auteur précise les lois qui doivent régir la nosographie, en pathologie nerveuse. Il s'élève contre la tendance de certains neuropathologistes à multiplier les entités morbides. La démonstration de ces idées doctrinales est donnée par l'observation très détaillée d'un malade qui présenta successivement les symptômes d'une paralysie de Landry et ceux d'une polynévrite à forme motrice. L'auteur part de cette observation princeps pour tracer un parallèle minutieux entre la paralysie de Landry, la poliomyélite antérieure subaiguë de l'adulte et la polynévrite motrice. Ce parallèle montre qu'il s'agit là non de trois maladies distinctes mais de syndromes étroitement liés entre eux, méritant d'être réunis dans un groupe nosologique spécial dont la caractéristique anatomique est d'évoluer sur le neurone moteur périphérique.

Quinze leçons sont ensuite consacrées à l'histoire complète des *polynévrites* envisagées dans leurs nombreuses modalités symptomatiques, étiologiques et anatomiques, et dans les données thérapeutiques qui en découlent.

Sur le *terrain clinique*, des observations de choix, présentées avec la clarté traditionnelle de l'école de la Salpêtrière, permettent de comprendre aisément l'évolution et l'enchaînement des symptômes de la polynévrite sulfocarbonée, diphthérique, alcoolique, tuberculeuse, typhique, paludéenne, arsenicale, etc. Cette étude symptomatique montre clairement que toute polynévrite quelle que soit sa cause, a des symptômes communs ou fondamentaux à l'aide desquels elle se distingue des maladies d'origine centrale (médullaire ou cérébrale). Le

professeur Raymond a soin d'insister, à plusieurs reprises, sur l'importance de cette distinction qui permet de prévoir le pronostic et l'évolution de la maladie.

Sur le terrain *anatomique*, l'auteur montre la pluralité des types lésionnels rencontrés sur les nerfs des malades atteints de polynévrite : types parenchymateux, interstitiel, vasculaire dont pour la plupart la démonstration expérimentale a été faite grâce aux recherches de Ranvier, de Gombault, d'Holmen.

L'auteur envisage ensuite le nouveau procédé de coloration qui a permis à Nissl de démontrer que la section d'un nerf périphérique détermine, au niveau de sa cellule d'origine, des modifications spéciales. M. Marinesco, appliquant les mêmes données à la pathologie humaine, a pensé ainsi édifier les lésions primitives et les lésions secondaires de la cellule nerveuse. Toutes ces notions, un peu ardues, d'histologie sont mises au point avec une clarté remarquable.

Sur le terrain *étiologique*, le professeur Raymond insiste sur la multiplicité des causes, qu'il divise en intoxications exogènes ou endogènes (auto-intoxication) et infection.

Enfin cette étude si documentée, si précise, des polynévrites, se termine par des préceptes thérapeutiques visant les principales manifestations de la maladie.

Parmi les leçons suivantes il faut citer la leçon *sur la syphilis héréditaire de la moelle*, question toute d'actualité, qui a déjà suscité les importants travaux de Siemerling, de Gilles de la Tourette et de son élève Gasne. L'auteur apporte un exemple fort intéressant de la forme amyotrophique qu'il avait antérieurement déjà contribué à faire connaître dans la thèse de son élève Pousson.

Nous signalerons encore les leçons traitant des *nombreuses formes évolutives du tabes*, de thérapeutique de cettte affection, où se trouvent posées les indications précises de la méthode de gymnastique raisonnée du D[r] Frenkel, les leçons sur les *tumeurs cérébrales* et la ponction du ventricule, sur les *troubles psychopatiques de la miction* qui terminent cet ouvrage considérable et de lecture si attachante.

D[r] TEISSIER.

Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain, par le D[r] J. AUCLAIR, Paris, 1897.

Ce travail comprend une série de recherches poursuivies par M. Auclair dans le laboratoire de M. le professeur Grancher, sur la toxicité des poisons du bacille tuberculeux humain. Ces recherches, appuyées sur

une expérimentation méthodique et très consciencieuse, ont trait à l'étude du produit distillé d'une culture de tuberculose humaine dans le bouillon, de l'extrait de culture obtenu par la chaleur et l'éther, de l'extrait chloroformé, de l'extrait éthéro-chloroformé et de l'extrait ammoniacal, etc. Chacun de ces extraits est minutieusement étudié tant au point de vue de ses propriétés physiques ou chimiques que de son action toxique sur les animaux de laboratoire sains ou tuberculisés.

De ces expériences fort bien conduites résultent d'intéressantes et de très sages conclusions. Aucune des substances retirées des cultures du bacille tuberculeux humain ne possède une toxicité *immédiate* pour l'animal sain; toutes ont une action *lente*. Les poisons qu'on peut extraire du bacille tuberculeux sont multiples et complexes; les uns se dissolvent dans le bouillon de culture, les autres restent intimement unis aux microbes. Certains agissent à distance du point d'inoculation sur l'état général, déterminant de la fièvre de l'amaigrissement et un état consomptif qui provoque lentement la mort de l'animal; d'autres agissent au point même de l'inoculation, produisant des abcès ou des foyers de nécrose. Ce dernier rôle paraît surtout dévolu aux corps gras dissous par l'éther ou le chloroforme. Ces résultats expérimentaux expliquent les faits obscurs en clinique, montrent que le bacille tuberculeux, par ses toxines, et à l'exclusion le plus souvent des infections secondaires, peut déterminer *la phtisie*.

Il y a peu dès lors à espérer la vaccination ou la guérison de la tuberculose par les produits tirés du bacille de Koch. Il faut en effet se méfier de leur action toxique lente. En les inoculant on ne sait jamais quels seront leurs effets, et dans quel laps de temps ceux-ci se feront sentir.

La résistance du bacille de Koch aux causes de destruction qu'il peut rencontrer même dans un organisme réfractaire, l'adhérence des toxines au corps bacillaire rendent très difficile, très complexe, le problème de la guérison de la tuberculose. Pour guérir un tuberculeux, il ne suffira pas de tuer les germes qui l'ont envahi, il faudra encore combattre les accidents que peut déterminer la rétention presque indéfinie du poison.

Dr TEISSIER.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 35238

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES SUR LE SORT DES LEVURES DANS L'ORGANISME

Par le Dr G. GILKINET

(TRAVAIL DE L'INSTITUT D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÈGE)

Depuis longtemps déjà, l'attention des anatomo-pathologistes a été attirée sur la question du parasitisme des blastomycètes, et cela avant même que l'on eût sur le développement de ces organismes des données bien précises. Claude Bernard[1] le premier, en 1848, eut l'idée d'injecter simultanément à un lapin du sucre de canne et de la levure de bière, afin de voir si celle-ci conservait son action fermentative à l'intérieur du corps. Les animaux en expérience mouraient dans l'espace de un mois à trois jours, et présentaient à l'autopsie les signes d'une violente inflammation gastro-intestinale, ce que Cl. Bernard attribuait à une action toxique particulière des levures sur le sang. Toutefois, Cl. Bernard s'attachait surtout à démontrer la conservation du

1. Cl. Bernard (*Arch. gén. de méd.* tome XIV, p. 83, 1848.

pouvoir fermentatif de la levure à l'intérieur du corps, et il ne paraît pas s'être beaucoup occupé des phénomènes pathologiques auxquels elle donne naissance. Quelques années plus tard[1] (en 1855), le même auteur entreprit de nouvelles expériences, qui aboutirent aux mêmes résultats.

A une époque beaucoup plus rapprochée de nous, Grohe[2] a relaté les expériences d'inoculation qu'il avait entreprises chez le lapin, au moyen de spores de moisissures (*penicillium*, *aspergillus*) et de levures. Grohe s'étend longuement sur les résultats que lui ont donnés les moisissures; il décrit les altérations produites par elles dans l'organisme, processus qu'il désigne sous le nom de *mycosis généralisé suraigu et foudroyant;* mais il parle très peu des résultats obtenus au moyen des levures. Il se borne à constater que la mort survenait plus rapidement encore, que l'intestin contenait une grande quantité de gaz, que les cadavres des animaux injectés résistaient plus longtemps à la putréfaction, etc., mais sans y insister bien longuement. De sorte qu'en réalité, nous n'avons que fort peu de renseignements sur les résultats obtenus par lui.

Popoff[3] a repris ces expériences d'une façon plus approfondie. Il s'est servi du produit commercial connu sous le nom de *levure comprimée* dont il faisait une émulsion dans l'eau, et qu'il injectait soit dans les vaisseaux, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans les cavités séreuses. Les résultats qu'il obtint furent les suivants.

Une quantité moyenne de levure provoqua chez le chien une affection rapidement mortelle (dans l'espace de deux heures et demie à vingt-deux heures) qui, par ses symptômes, se rapprochait beaucoup de la septicémie. A l'autopsie on constatait les traces d'une inflammation intense du tractus intestinal, à caractère hémorrhagique. Cette affection s'accompagnait de vomissements et de selles liquides sanglantes. La température, élevée au début, tombait bientôt rapidement.

1. Cl. Bernard (*Leçons de physiol.* exp. I. XI).
2. Grohe (*Berlin. klin. Wochenschrift*, 1870. p. 9).
3. L. Popoff (*Berl. klin. Wochenschr.*, 1872. n. 43, p. 513).

Si l'on opérait au moyen de quantités un peu moindres, on observait des phénomènes moins prononcés, mais en tout comparables aux précédents ; ils s'en distinguaient seulement par la lenteur plus grande de leur évolution (de 3 à 9 jours) et aboutissaient parfois à la guérison. La marche effectuée par la maladie était très analogue à celle du typhus abdominal. Les reins, la rate, le foie, le cœur, étaient le siège d'inflammations parenchymateuses.

Enfin l'injection de quantités plus faibles encore donnaient lieu à des phénomènes moins caractérisés, se terminant toujours par la guérison.

Popoff se demande ensuite si cette action est bien due à la levure elle-même, ou bien à des produits accessoires amenés avec elle. Il injecte un mélange des divers produits qui se forment dans la décomposition normale du sucre par la levure (alcool, glycérine, acide succinique) et ne constate pas de phénomènes morbides. D'autre part, la levure fraîche lui donne absolument les mêmes résultats que la levure sèche. Il en conclut qu'il ne peut être question d'un produit de décomposition de celle-ci.

D'un autre côté, Popoff démontre qu'il ne peut s'agir d'un effet purement mécanique de la levure, qui amènerait l'obstruction des petits vaisseaux avec toutes ses conséquences. Les animaux chez lesquels Popoff injectait des poudres solides en suspension (amidon, farine, charbon) présentèrent des phénomènes en certains points analogues aux précédents, mais beaucoup moins intenses. Popoff en conclut qu'à côté des phénomènes purement mécaniques de l'embolie capillaire, il se produit là une action spécifique de la levure qui rappelle les processus septiques.

Ingérées par le tube digestif, les mêmes levures ne produisaient aucun symptôme fâcheux, du moins en tant qu'il n'existât pas d'affection catarrhale antérieure, auquel cas celle-ci s'aggravait.

En injections sous-cutanées et intra-péritonéales, les levures donnaient lieu, pendant les deux jours qui suivaient, à des symptômes fébriles, lesquels disparaissaient du reste bientôt. Tués au bout de deux mois, les animaux en expé-

rience ne montrèrent à la section rien d'anormal. Il faut noter seulement que celui d'entre eux qui avait reçu l'injection sous la peau avait le foie parsemé de nodules jaune verdâtre, de la grosseur d'un grain de chènevis. On n'y décela d'ailleurs aucune trace de levure. Nulle part Popoff n'a constaté la présence des amas de mycélium décrits par Grohe; une seule fois, il a trouvé, dit-il, dans le poumon, le foie, la rate, les reins, de petits nodules dans lesquels on retrouvait indubitablement des cellules de levure, à côté d'éléments cellulaires en dégénérescence graisseuse. Mais c'était là un cas absolument exceptionnel.

En terminant, Popoff conclut que si l'on ne peut nier la possibilité d'une multiplication des levures dans l'organisme, on peut affirmer qu'elle est extrêmement restreinte, puisque dans la plupart des cas il ne retrouvait même pas les levures qu'il avait injectées. « Il n'est pas douteux, — dit-il ailleurs, — que les levures introduites dans l'économie en disparaissent très rapidement, soit que leur élimination se fasse par les voies naturelles, soit qu'elles subissent une dissémination dans l'organisme, et, subséquemment, les changements qui les rendent méconnaissables. *Resterait à déterminer laquelle de ces deux hypothèses est la vraie.* »

L'impression qui se dégage de la lecture du travail, d'ailleurs si intéressant, de Popoff, c'est que celui-ci n'a pas prévu l'objection, — la plus importante à notre sens, — que l'on pouvait faire à ses expériences : en effet, ses matériaux d'expérimentation n'étaient pas à l'abri de toute critique. L'auteur reconnaît du reste lui-même que ses levures étaient loin d'être pures et qu'elles contenaient « un mélange de grains d'amidon, de petits corpuscules doués de mouvements moléculaires, et de bâtonnets ressemblant beaucoup à des bactéries; on y trouvait, en outre, de petits fragments de cellulose ». On est donc en droit de supposer que l'action pathogène des injections pouvait fort bien être due à ces éléments anormaux, et nullement à la levure elle-même; et cela avec d'autant plus de raison que les signes décrits par lui sont souvent calqués sur ceux des infections dues aux microbes septiques. Il est étonnant qu'un observateur aussi

conscientieux que Popoff ne se soit pas arrêté un instant à cette idée, ou que s'il l'a eue, elle n'ait pas attiré son attention. On sait cependant qu'il est de toute importance, si l'on veut obtenir des résultats certains, de n'employer que des matériaux absolument purs de toute contamination.

Falk[1] reprend les travaux de Grohe et de Popoff, dont il fait une critique très judicieuse. Il montre combien on doit accorder peu de confiance à des expériences faites dans ces conditions, et il émet l'avis que ces phénomènes septiques pourraient bien être dus simplement à des poisons organiques (toxines ?).

A la suite d'injections de levures pures, soit dans la veine jugulaire, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané ou les cavités séreuses, Falk n'a jamais observé de phénomènes morbides, ni locaux, ni généraux. Tous les animaux ont parfaitement supporté l'opération, exception faite de quelques-uns, — ce qui doit être attribué, selon l'auteur, à une embolie capillaire due à une faute dans le procédé opératoire. Falk n'a jamais observé que la levure se multipliât à l'intérieur de l'organisme, ni qu'elle donnât lieu à quelque processus septique.

Falk a ensuite porté son attention sur la question de savoir si la levure conserve à l'intérieur du corps son pouvoir fermentatif sur le sucre. Il fit successivement des injections de levures et de sucre de canne chez un même animal, et s'assura que le sucre ne se retrouvait pas dans l'urine. Le résultat fut analogue, quoique moins constant, sur des animaux chez lesquels il avait produit artificiellement le diabète.

Falk admet donc que la levure conserve son pouvoir fermentatif à l'intérieur de l'organisme, mais il pense que ce pouvoir va en s'affaiblissant, ce qui serait en rapport avec l'absence de multiplication de ces éléments. Il se demande, comme Popoff, quel est le sort ultérieur des levures dans l'organisme, et pense *qu'il serait intéressant de résoudre cette question*, non seulement en ce qui concerne la levure,

1. Falk (*Archiv f. Anat. u. Physiol.*, 1886, suppl. Bd., p. 17).

mais encore une foule d'autres ferments organiques, par exemple l'émulsine.

Ce qui ressort en tout cas de ces travaux, c'est que Falk, pas plus que Popoff, n'a retrouvé les levures dans l'organisme, et qu'il admet, comme lui, qu'elles ont perdu le pouvoir de se multiplier. Mais aucun d'eux n'a cherché à se rendre compte de la raison d'être de ce phénomène, ni à en déterminer les conditions.

Neumayer[1] a étudié l'action pathogène sur l'homme et les animaux de différentes levures utilisées dans la préparation des boissons fermentées. Il a expérimenté sur le *saccharomyces apiculatus* deux variétés de *S. cerevisiæ,* deux espèces de *torula,* et un ferment alcoolique. Il aboutit à cette conclusion que les blastomycètes opposent une résistance considérable à l'action des sucs digestifs, et peuvent traverser tout le tractus intestinal sans être détruits et sans perdre leur pouvoir fermentatif. On peut sans inconvénients les introduire dans l'estomac, même en grandes quantités, à condition qu'on n'y introduise pas en même temps de substances fermentescibles, car, dans ce cas, leurs produits de décomposition donnent lieu à un catarrhe gastro-entérique intense. Les injections sous-cutanées ne produisaient rien, attendu que les levures cessaient de se multiplier et périssaient rapidement. Injectées dans les veines, elles ne produisaient, à faibles doses, qu'une élévation de température passagère ; à fortes doses, on observait des troubles respiratoires, un abaissement de la température, du collapsus et finalement la mort.

Raum[2] a observé des phénomènes absolument identiques. Il constate en outre une embolie des capillaires du poumon par les cellules de levure. Une seule fois il observa à la suite du passage accidentel de levures dans le tissu cellulaire sous-cutané, la formation d'une tumeur solide. Celle-ci subit, après deux ou trois semaines, la dégénérescence caséeuse ; elle contenait de nombreuses levures.

1. Neumayer (*Archiv f. Hygiene,* 1891. vol. 12).
2. Raum, Zur morph. u. Biolog. der Sprosspilze. *Zeitschr. f. Hyg.,* 1891, vol. X.

Dans ces dernières années, la question du parasitisme des levures est revenue sur le tapis (surtout en Allemagne et en Italie) après que l'on eut constaté leur présence dans certaines tumeurs malignes observées chez l'homme et chez les animaux.

Busse [1] a eu le premier l'occasion de faire des observations sur un cas de périostite du tibia, développé chez une femme de 31 ans, dont on lui avait envoyé des pièces à examiner. Il y trouva, à côté des éléments ordinaires, du tissu de granulation, de nombreux corpuscules ovalaires, brillants, à double contour, qui se rencontraient isolés ou inclus dans les cellules géantes. Il décrit succinctement, dans une note préliminaire, les caractères physico-chimiques de ces éléments ; en même temps, il se livrait à des expériences d'inoculation chez les animaux et à des cultures *in vitro*.

Il parvint à produire chez les animaux inoculés des inflammations osseuses à caractère chronique, dans la sécrétion desquelles on retrouvait le parasite.

Les injections intra-péritonéales donnaient lieu à une hypertrophie des ganglions mésentériques et à des foyers hémorrhagiques disséminés, qui contenaient les éléments en question. Busse réussit même à les cultiver successivement chez trois espèces animales différentes et à provoquer leur multiplication.

Les cultures entreprises par Busse sur différents milieux nutritifs lui donnèrent des cultures pures sur pomme de terre, agar, sérum et gélatine au suc de pommes de terre. Le parasite cultivé *in vitro* perdait son double contour et augmentait de volume. Ensemencé sur du jus de pruneaux, il le faisait fermenter et donnait lieu à un abondant dégagement d'acide carbonique.

Il n'est donc pas doutenx qu'il ne s'agisse bien là d'un saccharomycète pathogène, non encore décrit et nettement caractérisé par la réaction qu'il provoquait au sein de l'organisme.

Dans un travail subséquent [2] Busse publia *in extenso* le

1. BUSSE. *Archiv f. path. Anat.*, 1895, v. 140, p. 23. *ib*, — *Virchow's Archiv s, 144*, 1896,
2. BUSSE, *Centralbl. f. Bakt u. Parasitenk*, 1894, t. 16, p. 175.

résultat de ses recherches, résultat d'ailleurs conforme au premier. Seulement, renseignements pris, il ne s'agissait pas d'une simple périostite du tibia, mais bien d'une sorte de pyémie chronique, avec métastases dans le rein, la rate, le foie, le poumon, etc. Dans tous ces foyers, on a pu retrouver le parasite en quantités considérables.

Récemment, Sanfelice[1] professeur à l'Université de Cagliari, décrivit deux espèces nouvelles de blastomycètes parasites. L'une, à laquelle il a donné le nom de *S. neoformans*, produit chez le cobaye une tuméfaction considérable des ganglions mésentériques, et en général de tous les viscères abdominaux, avec terminaison mortelle. L'autre espèce, observée par lui chez le bœuf, et qu'il a décrite sous le nom de *S. litogenes*, se caractérise par sa tendance à subir dans l'organisme la dégénérescence calcaire (fait qui s'observe du reste fréquemment chez les herbivores). Sanfelice s'étend longuement sur les analogies que présentent ces processus avec le développement et la marche des tumeurs malignes chez l'homme, et en arrive à cette conclusion, peut-être un peu prématurée, que les soi-disant parasites du cancer, que l'on considérait jusqu'ici comme des coccidies, pourraient bien n'être que des Blastomycètes pathogènes, non encore étudiés.

Après lui, bon nombre d'auteurs italiens décrivent des éléments analogues qu'ils disent avoir découverts dans des tumeurs malignes; on peut citer entre autres les travaux de Maffucci et Sirleo, Roncali et Aievoli, Cl. Fermi et Aruch, Banti, etc.

Nous ne pouvons naturellement entrer dans l'examen détaillé de ces travaux, ce qui nous entraînerait trop loin, et s'écarterait, du reste, de notre but. Nous nous bornerons constater que la plupart de ces auteurs sont unanimes à accorder aux Blastomycètes un rôle important, quoique peu connu encore, dans la pathogénie des néoplasmes malins chez l'homme.

1. F. Sanfelice, *Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskr*, 1896, t. XXI, cahier I, p. 32 ; *le même, ibid.* 1896. t. 27 cahier, II, p. 394 ; *le même, ibid.* 22, cahier II, p. 171.

Pour terminer cette longue énumération, nous mentionnons encore un travail de L. Rabinowitsch[1], qui a fait des expériences d'inoculation avec cinquante espèces de levures différentes. Parmi celles-ci, l'auteur en a trouvé sept qui jouissaient d'une action pathogène, particulièrement sur les souris. Cependant, ces expériences se distinguent à plusieurs égards de celles décrites par les autres auteurs. On retrouvait les levures en grandes quantités dans le sang et les divers organes; ensuite leur aspect, à l'intérieur du corps, ne différait en rien de celui qu'elles présentaient en cultures. Jamais elles n'ont donné lieu à des modifications notables des organes ni à la formation de tumeurs, ainsi que l'avaient observé d'autres auteurs.

Dans le présent travail, que nous avons entrepris sur les conseils de notre maître, M. le professeur Ch. Firket, nous nous sommes proposé d'étudier l'action des levures sur l'organisme vivant et leur sort ultérieur dans l'économie, point qui avait été laissé dans l'ombre par les auteurs que nous avons cités. Ensuite, nous avons cherché à déterminer quelles sont les influences qui agissent sur leur développement ultérieur, et les facteurs qui interviennent dans celles-ci.

Nous avons été puissamment secondé dans nos recherches par notre confrère M. le docteur Malvoz, qui a bien voulu nous prêter l'appui de son expérience incontestée. Nous tenons à lui en témoigner ici toute notre reconnaissance.

I

La première question que nous nous sommes posée est la suivante :

« *Que devient la levure injectée dans l'organisme, et à quels phénomènes donne-t-elle lieu ?* »

Avant tout, nous avons cherché à nous mettre à l'abri de toute cause d'erreur, ce qu'ont négligé la plupart sinon

1. L. Rabinowitsch, *Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskr.*, 1895, t. XXI. Cahier I, p. 11.

tous les auteurs dont nous avons résumé les travaux. Nous nous sommes efforcé de n'employer que des matériaux absolument purs et, pour ce, nous avons fait avec de la levure sèche, telle qu'on la trouve dans le commerce, une émulsion dans l'eau stérilisée. De cette émulsion nous avons ensemencé plusieurs anses sur le milieu d'Elsner[1] et en pratiquant des dilutions. Nous avions constaté que c'est là un excellent milieu de culture pour les levures. Après quatre à cinq jours nous avons vu se développer des colonies sur les plaques Petri, et par des ensemencements successifs, nous avons fini par obtenir des cultures pures d'une belle levure de forme ovalaire qui mesurait environ 10 à 12 μ de longueur, présentait un contour très net et un contenu homogène, avec une ou deux vacuoles brillantes.

Nous avons alors repiqué ces colonies de levures sur pomme de terre en surface, afin d'en obtenir des quantités suffisantes pour nos recherches — la pomme de terre est un excellent milieu pour les levures, et elles s'y développent avec une grande rapidité. Puis, avant de commencer nos expériences, nous avons cherché à déterminer comment se comportent les levures vis-à-vis de diverses méthodes de coloration, afin de nous assurer un procédé sûr qui nous permît de les retrouver dans l'organisme.

Nous avons pu constater que ces levures se coloraient très bien par la méthode de Gram, le procédé de Weigert et la solution de Ziehl. Nous nous sommes tenu à ces trois procédés.

Voici notre première série d'expériences :

Dans 3 à 4 cent. cubes de bouillon stérilisé, nous avons délayé une certaine quantité de levures, de façon à obtenir une émulsion opalescente, très homogène.

Une goutte de cette émulsion, portée sous le microscope, montrait une grande quantité de cellules de levure.

A trois lapins (I, II et III) nous avons injecté, avec toutes les précautions antiseptiques, environ 1 cent. cube de cette émulsion dans la veine marginale de l'oreille. Les animaux,

1. Il se compose de gélatine additionnée de suc de pommes de terre et d'une certaine quantité d'iodure de potassium. Ce milieu a une réaction acide.

placés en observation, n'ont paru se ressentir en rien de l'opération.

I. — Après 24 heures, le lapin I fut sacrifié. On recueillit des fragments du poumon, du foie, des reins, qui furent durcis à l'alcool absolu, afin d'en faire ultérieurement des coupes microscopiques. En même temps, nous faisions les préparations fraîches avec le suc du poumon, du foie, de la rate, des reins, ainsi que de la moelle rouge des os. Ces préparations séchées, puis passées à la flamme furent traitées par la méthode de Gram, puis examinées au microscope.

Le résultat fut négatif. Dans aucune des préparations nous n'avons pu reconnaître la présence des levures.

Nous avons alors recouru aux fragments durcis par l'alcool, et nous avons pratiqué des coupes, soit à main levée, soit par congélation (après traitement préalable par la formaline). Nous avons essayé de nouveau la méthode de Gram, espérant être plus heureux que la première fois. Le résultat fut absolument le même. Pas plus que dans les préparations fraîches, nous ne parvînmes à déceler la présence des levures.

Supposant que cet échec pouvait être dû à la défectuosité du procédé, nous avons expérimenté deux autres méthodes préconisées par Busse, dans le travail cité plus haut. La première consiste à traiter les coupes sans coloration par la lessive de soude à 1 p. 100. Celle-ci éclaircit les tissus et fait ressortir les levures avec une grande netteté.

La deuxième méthode est la suivante : la coupe est placée pendant dix minutes environ dans une solution d'hématoxyline alunée (de Böhmer ou d'Ehrlich). On la fait passer ensuite pendant quelques minutes dans la solution de fuchsine phéniquée à 1 p. 100, puis on lave rapidement à l'alcool absolu, on éclaircit par l'essence de girofle, et on monte dans le baume.

Ces deux procédés ne nous donnèrent pas de meilleurs résultats : les levures restaient introuvables. Il fallait donc bien admettre qu'elles n'étaient pas à l'intérieur des tissus, au moins sous leur forme ordinaire.

II. — Le lapin II fut tué 2 jours après l'injection sans avoir présenté de symptômes morbides. Les différents organes

furent traités comme il avait été fait dans le cas précédent, et examinés soit frais, soit sur des coupes durcies.

Pas plus que chez le premier animal, nous ne sommes parvenu à retrouver les levures à l'intérieur des tissus. Tous les procédés mis par nous en usage nous conduisirent aux mêmes résultats.

III. — Enfin le lapin III, qui paraissait en excellente santé, fut tué après 5 jours; chez lui encore les recherches restèrent infructueuses: pas de blastomycètes dans les organes.

Ajoutons que chez ces trois animaux, les tissus examinés étaient parfaitement normaux, et que dans aucun organe nous n'avons constaté de processus pathologiques ou inflammatoires quelconques.

En présence de ces résultats négatifs, nous devions nous demander si les doses, par nous injectées n'étaient pas trop faibles, et si, en augmentant la quantité d'injections, nous ne parviendrions pas à faire apparaître les levures dans les tissus.

Un nouveau lapin IV reçut dans la veine de l'oreille une quantité double d'une émulsion beaucoup plus concentrée que la première. On peut admettre qu'il reçut environ 4 ou 5 fois plus de levure que les premiers.

Les résultats immédiats de l'injection furent toujours nuls Les organes de l'animal, tué après vingt-quatre heures, furent soumis à un examen minutieux, tant macroscopique que microscopique. Mais, encore une fois, cet examen fut négatif. L'injection n'avait pas produit plus d'effet que la première fois.

En même temps, nous avons injecté à un chien — à peu près de même taille que le lapin — une égale quantité d'émulsion dans le tissu cellulaire sous-cutané. Ce chien fut mis en observation pendant une quinzaine de jours. A aucun moment il n'a présenté de phénomènes morbides, ni locaux ni généraux. L'appétit était bon, l'animal restait vif et joyeux. Au bout de deux jours la petite plaie cutanée était refermée, sans qu'il s'y produisît le moindre signe de réaction inflammatoire. L'animal a continué à se bien porter

et actuellement (après quatre mois) il paraît dans un état de santé parfaite.

Cette première série d'expériences ne nous ayant donné que des résultats négatifs, nous avons modifié notre façon de procéder. Et, tout d'abord, il s'agissait de savoir si nous n'avions pas trop tardé à sacrifier nos animaux. En effet, si, comme l'admettent Falk et Popoff, les levures sont rapidement éliminées, il est fort possible qu'elles eussent déjà disparu au moment des recherches.

En outre, pour obtenir une certitude plus complète de leur absence, nous avons eu recours, non plus simplement à l'examen microscopique mais au cultures.

Trois lapins (V, VI, VII) reçurent une injection d'environ 1 cent. cube dans la veine de l'oreille. — Le lapin V fut tué après 6 heures seulement, et ses organes durcis à l'alcool. Mais, au préalable, nous avons fait des cultures de ces différents organes sur un milieu convenable, afin que les levures s'y décelassent par fermentation, il suffit d'ensemencer une seule cellule de levure dans un tel milieu pour que le développement en soit assuré. Nous avons choisi dans ce but l'*eau de malt* préparée de la façon usitée à l'Institut Pasteur.

L'eau de malt constitue un excellent milieu pour le développement des levures et leur fermentation.

Nous avons donc prélevé, au moyen d'un fil de platine stérilisé, du sang du cœur, des fragments du poumon, du foie, de la rate, du rein, ainsi que de l'urine de notre lapin, et nous les avons semés dans l'eau de malt, très largement. En même temps nous ensemencions des tubes témoins au moyen des levures.

Le lapin VI fut sacrifié après 24 heures, et le n° VII après 3 jours. Ils furent soumis aux mêmes expériences.

Dès le lendemain de l'ensemencement le tube témoin donnait d'abondantes bulles d'anhydride carbonique, les autres ne donnaient rien encore. Ce n'est qu'après 6 jours que le foie et le poumon du lapin V donnèrent des signes évidents de fermentation, et que l'examen microscopique nous permit de retrouver dans les cultures de belles cellules de levures, absolument semblables à celles injectées. Cette fermentation

s'accusa davantage les jours suivants. Le lendemain la rate se mit également à fermenter. Le cœur, le rein, l'urine ne donnèrent rien. — Les cultures provenant des lapins VI et VII ne donnèrent ni fermentation, ni développement de levures.

En présence de ces faits, on ne pouvait donc douter qu'il n'y eût encore des levures dans le foie, la rate et le poumon 6 *heures après l'injection :* il s'agissait maintenant de les y déceler microscopiquement.

Des coupes nombreuses furent pratiquées à travers ces divers organes, traités selon les divers procédés déjà indiqués. Mais, malgré la certitude que nous avions de leur présence, nous n'avons pu parvenir à les mettre en évidence ni dans l'intérieur des tissus mêmes, ni dans les vaisseaux. On ne trouvait pas même d'éléments qui eussent pu être pris pour des débris du parasite.

Nous avons seulement pu reconnaître dans le poumon de nombreuses hémorrhagies capillaires à l'intérieur des alvéoles. Mais il serait difficile de dire si ce phénomène était en relation avec les injections de levures. — A plus forte raison n'avons nous rien trouvé chez les lapins VI et VII.

Cette persistance de résultats négatifs pouvait à bon droit nous étonner, et d'autant plus que la fermentation nous prouvait *d'une façon indiscutable* qu'il y avait des levures dans les tissus. Nous devions donc admettre qu'elles s'y trouvaient en quantités si minimes qu'elles passaient inaperçues même à un examen des plus minutieux.

Quoi qu'il en soit, on peut déjà tirer de ces faits plusieurs conclusions importantes, à savoir :

1° *Les levures disparaissaient rapidement du système circulatoire, puisque, déjà après six heures, on n'en retrouve plus dans le cœur.*

2° *Après 24 heures on n'en retrouve plus dans aucun organe, même par les cultures.* Elles doivent donc avoir été éliminées ou détruites.

3° *A aucun moment on n'en retrouve dans l'urine.* On ne peut donc admettre qu'elles soient éliminées par cette voie. La première des deux hypothèses proposées par Popoff est par là même réduite à néant, et il faut bien admettre que si

les levures disparaissent de l'organisme, c'est parce qu'elles sont détruites sur place, et non parce qu'elles sont éliminées par les sécrétions.

4° Enfin, *l'hypothèse émise par Claude Bernard, à savoir que les levures seraient emmagasinées dans le foie et la vésicule biliaire, est également fausse;* car, s'il en était ainsi, nous eussions dû les y retrouver en grand nombre, ce qui n'a pas été le cas.

II

Étant arrivé à cette conclusion, que les levures introduites dans l'organisme y étaient détruites très rapidement, nous avions à rechercher quels étaient les facteurs qui président à cette destruction et quel est leur mode d'action.

Nous avons donc cherché à résoudre la question suivante :

1° N'est-ce pas simplement la température du corps du lapin qui amène la destruction de la levure?

Des tubes de malt ensemencés avec nos levures furent placés à la température de 37° dans l'étuve. Ils donnèrent lieu à une abondante fermentation. Ce n'est donc pas la température qui seule détruit les levures dans l'organisme.

2° Ne pourrait-on pas rapporter cette destruction à la réaction alcaline du sang?

A des tubes d'eau de malt ordinaire, nous avons ajouté XV gouttes de solution normale de soude, afin de lui donner approximativement l'alcalinité du sérum. Après les avoir ensemencés nous avons placé les uns à la température ordinaire, les autres à 37°. Déjà après 24 heures, les levures y fermentaient. Le résultat fut identique quand on ajouta XXX gouttes de soude.

La modification apportée dans la réaction du milieu de culture n'avait donc influé en rien sur le développement des levures ; celles-ci poussaient même en milieu alcalin.

3° N'y a-t-il pas dans le sang des substances empêchantes et même germicides pour la levure?

a) Deux tubes de sérum de bœuf, préalablement stérilisé

à la température de 55°, furent ensemencés de levures et laissés à la température du laboratoire (15 à 17° C.) ; trois jours après, ces mêmes levures furent examinées au microscope. Elles avaient leur aspect normal et semblaient bien vivantes. Nous les avons repiquées sur eau de malt, et, après trois jours, nous avons pu observer dans les tubes le dégagement caractéristique des bulles gazeuses. Le contact du sérum pendant trois jours n'avait donc pas altéré les saccharomycètes.

b) On peut objecter à cette expérience que la stérilisation du sérum a pu modifier ses propriétés germicides, aussi avons-nous employé ensuite du sérum de bœuf *non stérilisé ;* nous y avons semé des levures sur porte-objet, en goutte pendante, et les avons conservées à 15° et 37° C. Après quatre jours, elles ne semblaient nullement modifiées. Repiquées sur eau de malt, celles qui étaient restées à la température ordinaire fermentèrent activement au bout de quatre jours, tandis que celles mises dans l'étuve ne donnaient plus signe de vie.

Donc, *à la température du corps, le sérum de bœuf non stérilisé exerce une action destructive sur les levures.* Il s'agissait dès lors de savoir de quelle nature est cette action.

A priori, on pouvait admettre que la température n'y était pour rien, attendu que les tubes témoins placés à 37° fermentaient, et que les levures y étaient en multiplication active. Mais ne fallait-il pas y voir un effet de l'alcalinité du sérum ?

c) Nous avons additionné du sérum de bœuf non stérilisé d'une ou deux gouttes d'acide lactique, de façon à lui communiquer une légère acidité. Nous l'avons ensemencé et placé soit à température ordinaire soit à 37° C. Au bout de trois jours, ces levures furent transportées en eau de malt ; elles ne fermentèrent en aucune façon. Au microscope, elles se montraient profondément modifiées : elles avaient pris une teinte verdâtre et renfermaient de grandes vacuoles. D'autres, plus altérées encore, avaient un contour vague et un contenu fortement granuleux. Enfin, il en était dont on ne retrouvait plus que quelques débris.

d) Comme expérience intermédiaire nous avons essayé

de semer des levures dans un mélange à parties égales de sérum de bœuf et d'eau de malt, afin de voir laquelle des deux influences prédominerait. Le tout fut placé à l'étuve. Au bout de vingt-quatre heures, quelques bulles se montrèrent à la surface du tube. Mais dès le lendemain la fermentation était arrêtée. Nous avons repiqué ces levures sur de l'eau de malt et remis à l'étuve. Nous constatâmes le lendemain quelques indices de fermentation, lesquels cessèrent du reste au bout de quelques heures. Dans l'espace de vingt-quatre heures, tout signe de vitalité avait disparu. Sous le microscope, on voyait des levures dégénérées et granuleuses, présentant tous les caractères décrits plus haut. Un fait digne de remarque, c'est que leurs dimensions étaient constamment inférieures à la normale.

Il résulte donc de là que, par la dilution, le pouvoir germicide du sérum est simplement affaibli, mais non détruit, et qu'il demande seulement un temps plus long pour se produire.

e) Étant donné que ni la chaleur, ni la réaction du milieu ne se montraient comme cause efficiente de la mort des levures, on pouvait encore conjecturer que celle-ci était due à l'absence de matériaux nutritifs dans le sérum. La levure mourrait alors d'inanition, si l'on peut ainsi dire. L'expérience suivante prouve qu'il n'en est rien.

Nous avons ajouté à deux tubes de sérum de bœuf non stérilisé environ 4 p. 100 de glucose (on sait que sous l'influence du saccharomycète, elle se dédouble en dextrose et lévulose, lesquelles, à leur tour, donnent naissance à de l'alcool). Dans le milieu ainsi préparé et maintenu à 37°, nous avons ensemencé des levures. Au bout de trois fois vingt-quatre heures, cette même levure remise dans l'eau de malt ne donna pas signe de vie. Elle était morte, et la présence de la glucose n'avait en rien empêché l'action germicide du sérum. De plus il ne s'était pas produit la moindre fermentation du sucre.

A toutes ces expériences, on aurait pu faire une objection sérieuse : c'est qu'il s'agissait peut-être là d'une action par-

ticulière du sérum de bœuf sur les levures, d'autant plus que l'on sait, d'une façon certaine, que les liquides organiques ont en général une action beaucoup plus marquée *in vitro* que dans l'intérieur même du corps. Aussi avons-nous eu soin de contrôler ces résultats au moyen de sérum provenant d'autres animaux, et, comme toutes nos premières recherches avaient été faites sur le lapin, c'est encore à lui que nous nous sommes adressé. Nous avions commencé par le sérum de bœuf pour la simple raison qu'il est plus facile de s'en procurer en grandes quantités.

Il s'agissait seulement de recueillir ce sérum d'une façon aseptique ; nous avons donc usé du procédé particulier adopté au laboratoire de Straus.

Par ce procédé très simple, nous avons pu recueillir du sérum de lapin absolument stérile, avec lequel nous avons répété toutes les expériences que nous avions faites une première fois avec le sérum de bœuf. *Les résultats ont été en tout conformes aux précédents.* Le sérum de lapin *à la température de* 36° C. jouit vis-à-vis de la levure du même pouvoir destructif que le sérum de bœuf, et il est permis de supposer qu'il en est de même du sérum humain.

En résumé, nous pouvons conclure de cette série d'expériences, que l'action germicide du sérum sur les levures n'est due ni à la température du corps, ni à sa réaction, ni à l'absence de matériaux nutritifs, mais que c'est une action *absolument spécifique*. Quant à la nature intime de cette action, et à la façon dont elle s'exerce, nous l'ignorons totalement.

III

Il est un autre point intéressant de l'étude des levures, que nous n'avons pas encore touché, et que nous allons traiter maintenant.

On est actuellement d'accord pour accorder aux phagocytes une part importante dans la défense de l'organisme contre les germes pathogènes.

Il était d'un grand intérêt de rechercher quel pouvait être le rôle des phagocytes dans la destruction des levures.

C'est ce que nous nous sommes efforcé de déterminer dans les expériences que nous allons décrire.

Nous avons employé les cultures de Massart et Bordet. On étire fortement un tube de verre de façon à le rendre capillaire. Celui-ci est rempli d'une solution de levures, puis fermé à un bout pour que son contenu ne s'échappe pas.

Les tubes ainsi préparés sont introduits dans la cavité péritonéale d'un lapin par une boutonnière faite à la paroi abdominale. On les en retire après un temps variable et on peut, au moyen du microscope, s'assurer si les leucocytes y ont pénétré.

Nous avons employé ce procédé en le modifiant légèrement; les tubes capillaires ont été réunis par quatre ou cinq, puis glissés dans l'abdomen des trois lapins VIII, IX, X et retirés à différents intervalles.

Le lapin VIII fut tué au bout de quatre jours, le n° IX après neuf jours, et le n° X après douze jours. Quelques-uns des tubes furent placés en eau de malt, les autres furent examinés directement au microscope.

Dans les tubes provenant du n° VIII, on voyait un grand nombre de levures, qui ne semblaient nullement altérées; quelques hématies, mais *pas de leucocytes*.

Dans les tubes n° IX, on trouvait à côté de nombreux globules rouges un petit nombre de levures bien conservées; mais le plus grand nombre d'entre elles étaient profondément modifiées; elles avaient subi la dégénérescence granuleuse, avec tous les phénomènes que nous avons décrits précédemment, et en certains points, même, étaient à peine reconnaissables. *Les leucocytes étaient totalement absents.* — Les tubes provenant du lapin VIII présentaient un aspect analogue.

Quant aux tubes mis dans l'eau de malt, ils ne montrèrent pas le moindre signe de fermentation ni de développement même après un temps relativement long. *Les levures étaient indubitablement tuées.*

Il semble donc qu'on doive conclure de là que la destruction des saccharomycètes se fait *sans l'aide des leucocytes*, par la seule action des humeurs du lapin. Mais, nous dira-

t-on, n'y aurait-il pas là un phénomène analogue à celui de Pfeiffer, destruction des parasites par des substances chimiques *issues des leucocytes* (on sait que pareille chose existe pour le vibrion cholérique) ?

Pour répondre à cette question, nous avons utilisé le procédé très ingénieux décrit par le Dr Jules Bordet[1], et qui a pour but de recueillir de la lymphe dépourvue de ses éléments figurés. On sait que le liquide de l'œdème de stase ne renferme, pour ainsi dire, pas de leucocytes.

Nous avons procédé comme Bordet en plaçant une bande d'Esmarch pendant vingt-quatre heures à la partie supérieure de la cuisse d'un lapin. Un fort œdème s'étant déclaré, nous avons, par une incision cutanée, retiré au moyen d'une pipette capillaire une certaine quantité du liquide qui remplissait les mailles du tissu conjonctif sous-cutané. Ce liquide mélangé à un demi-cent. cube de levure fut maintenu à 37° C. pendant trois jours, puis versé dans l'eau de malt. — *Les levures ne donnèrent pas signe de vie ni de développement :* leur pouvoir de multiplication avait complètement disparu. Chez le même lapin, nous avons injecté dans les régions œdémateuses une émulsion concentrée de levures dans l'eau stérilisée (plusieurs cent. cubes). Après trois jours, nous avons retiré le transsudat au même endroit et l'avons ensemencé sur eau de malt. Le résultat a été négatif. L'examen microscopique ne nous y a révélé, d'ailleurs, qu'un nombre restreint de levures en voie de dégénérescence complète.

Cette seconde expérience vient donc confirmer, d'une façon complète, les résultats de la première, et corroborer le fait important que nous énoncions tout à l'heure, à savoir que les leucocytes ne semblent pas intervenir dans la destruction des levures à l'intérieur de l'organisme : celle-ci serait par conséquent *extra-cellulaire*.

1. J. Bordet, *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.

V

En résumé, voici les résultats obtenus par nous au cours de cette étude :

I. — Les levures de bière (*saccharomyces cerevisiæ*) introduites dans l'organisme soit par la voie du sang, soit par la voie sous-cutanée ne produisent, si elles sont faites avec les précautions voulues, aucun symptôme morbide local ni général et cela même après un temps relativement long.

II. — Les levures ne se multiplient pas à l'intérieur des tissus vivants.

III. — *Au bout de très peu de temps*, les levures sont détruites, et l'on ne peut plus déceler leur présence à l'intérieur de l'organisme, quelque procédé que l'on emploie pour les mettre en évidence.

IV. — Cette destruction se fait par l'intermédiaire des sucs plasmatiques. Elle n'est fonction ni de la température du corps, ni de la réaction du milieu, ni de l'absence de substances nutritives dans le sang; mais elle tient à une propriété spécifique des liquides organiques, laquelle nous est du reste totalement inconnue dans son essence.

V. — Cette propriété destructive n'est pas dévolue aux éléments figurés du sang; elle est exercée au même degré par les liquides organiques, elle disparaît à 55° C.

VI. — Les levures considérées par certains auteurs comme pathogènes doivent appartenir à des espèces tout à fait différentes de la levure de bière.

1. Pendant l'impression de ce mémoire a paru un travail de Jona, *Die Schutzmittel des organismus gegen die Blastomyceten. Centralblatt f. Bakt.*, 6 février 1897. Cet auteur est arrivé à des résultats qui, en beaucoup de points, ressemblent aux nôtres.

Notre mémoire a été soumis, déjà l'an dernier en octobre 1896, au jury des bourses de voyage de Belgique.

II

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LES AORTITES

Par M. le Dr **ÉDOUARD BOINET**
Agrégé, Médecin des hôpitaux, Professeur à l'École de médecine de Marseille

EN COLLABORATION AVEC

Le Dr **ROMARY**, Médecin aide-major.

I. — CONSIDÉRATIONS CLINIQUES ET BACTÉRIOLOGIQUES

L'étude *clinique* des aortites aiguës élucide, en partie, leur pathogénie et leur étiologie. Elle montre, d'une part, la fréquence relative des aortites dans une série de maladies infectieuses, telles que la variole (Brouardel), la rougeole, la scarlatine (Landouzy et Siredey, Gomot), la fièvre typhoïde (Potain, Bureau, Thérèse), la diphtérie (H. Martin), la septicémie, l'infection puerpérale (Hinterberger, Hervieux, Simpson, Duncan), l'infection purulente (Charlewood Turner, Brouardel), la grippe (Guttman, Leyden, Fiessinger), l'érysipèle (Selter), le rhumatisme infectieux, le rhumatisme articulaire aigu (G. de Mussy, Legroux, Lauenstein, Byrne, Rendu).

Les recherches *bactériologiques* ont démontré, d'autre part, la présence de microbes pathogènes dans les lésions de l'aorte. Ainsi, Cuzzaniti a trouvé le pneumocoque dans une aortite *a frigore*. Oliver a signalé le *bacillus anthracis* dans une aortite ulcéreuse aiguë avec perforation. Rattone a vu aussi le bacille d'Éberth dans les parois artérielles. Le bacille

de Koch a été constaté par Flexner dans une aortite à marche ulcéreuse, et par Hanot et Lévy dans un tubercule de la membrane interne de l'aorte. Ces lésions tuberculeuses, du reste, sont assez fréquentes chez les bovidés (Cadéac). Enfin, les procédés de coloration de Nicolle, de Kühne, de Gram, nous ont permis de trouver des micro-organismes dans l'épaisseur de végétations et de plaques gélatiniformes développées sur l'aorte de trois de nos malades morts : le premier, d'érysipèle; le second, de rhumatisme infectieux; le troisième de broncho-pneumonie grippale.

Le premier cas se rapporte à un malade alcoolique, âgé d'une quarantaine d'années, entré dans le service pour un érysipèle de la face, avec larges phlyctènes sur le nez et les oreilles. L'état général était mauvais, la température dépassait 40°, la langue était sèche, fuligineuse, rôtie; le pouls était précipité, filiforme, dépressible ; le malade se trouvait en plein délire, lorsqu'on lui fit une première injection de 10 cm. cubes de sérum de Marmorek. Un quart d'heure après il tombait dans le coma; on lui injecte de nouveau 10 cm. cubes du même sérum. Quatre heures plus tard, il meurt avec des phénomènes de collapsus cardiaque. Entre autres lésions, l'autopsie montre sur la face interne de l'aorte ascendante quatre petites plaques gélatiniformes, rosées, grosses comme un grain de millet, et paraissant de formation récente; dans leur voisinage, on voyait quelques plaques athéromateuses, de date plus ancienne. Au point de vue histologique, ces plaques gélatiniformes d'aortite aiguë étaient formées par une infiltration embryonnaire dans la partie moyenne et profonde de l'endartère. A l'examen bactériologique, nous avons trouvé des streptocoques, bien nettement définis, dont les chaînettes, nombreuses dans la couche profonde de l'endartère, étaient, au contraire, fort rares dans les autres tuniques. Il existait aussi quelques streptocoques dans la couche externe des *vasa vasorum*.

L'autopsie du second malade, mort de péricardite rhumatismale, permettait de constater sur la face interne de l'aorte ascendante trois plaques gélatiniformes, qui contenaient des amas de cocci semblables à ceux que l'un de nous a décrits

dans le rhumatisme articulaire aigu[1] et a isolés dans divers milieux de cultures ensemencées avec le sang recueilli, pendant la vie, avec les précautions voulues. Sur des coupes d'aorte traitées par le procédé de double coloration de Lœffler, on remarque que ces microbes sont plus nombreux dans la couche profonde de l'endartère; mais on les retrouve encore, en très petite quantité, dans la tunique externe et dans la tunique moyenne.

Dans notre troisième observation, des végétations se sont développées sur des ulcérations athéromateuses, au cours d'une broncho-pneumonie grippale terminée par la mort. Ces végétations fibrineuses, friables, faciles à détacher sont au nombre de cinq; elles sont groupées sur une surface large comme une pièce de un franc; elles sont sphériques et leur volume varie entre celui d'un petit pois et celui d'un grain de chènevis. Elles sont formées par une dizaine de lames fibrineuses, imbriquées, concentriques, disposées comme les couches qui constituent le bulbe d'un oignon. Au moyen des procédés de coloration de Gram, de Nicolle, de Kühne, nous avons constaté, dans l'épaisseur de ces strates fibrineuses et dans le tissu embryonnaire qui a envahi la couche profonde de l'endartère, des petits cocci bien colorés, groupés en nombre variable, ne dépassant pas huit à dix et ressemblant morphologiquement au staphylocoque. Ces micro-organismes ont certainement joué un rôle important dans le développement de cette aortite végétante, mais ils ne paraissent pas spécifiques; ils appartiennent plutôt à la catégorie des microbes trouvés dans les infections secondaires. Ils semblent s'être inoculés dans une ancienne plaque d'athérome ulcérée ; leur situation profonde exclut l'idée d'une simple contamination cadavérique. C'est donc une aortite secondairement infectée.

Les données précédentes prouvent donc que les aortites infectieuses aiguës sont déterminées : tantôt par le microbe pathogène, qui a donné naissance à la maladie principale; tantôt par les micro-organismes des infections secondaires.

1. Boinet, *Congrès pour l'avancement des sciences*, Marseille, 1891, p. 285.

Cependant, les *toxines* sécrétées par ces deux catégories de microbes suffisent parfois à produire des lésions aortiques. Ainsi, M. Martin a pu étudier, sur l'aorte d'un enfant de 9 ans, mort de diphtérie, quelques plaques d'endartérite.

C'est, du reste, la seule pathogénie, qui puisse être invoquée, pour expliquer les aortites consécutives aux maladies infectieuses dans lesquelles le microbe ne passe pas dans le sang. La clinique et l'anatomie pathologique montrent aussi que les lésions chroniques de l'aorte favorisent singulièrement la production de poussées aiguës, et nous avons vu plus haut que les micro-organismes s'inoculaient surtout sur les ulcérations athéromateuses. Ces faits, qui nous serviront de guide dans nos recherches expérimentales, établissent le rôle des lésions antérieures sur la localisation et le développement des altérations aiguës de l'aorte.

II. — HISTORIQUE DES AORTITES EXPÉRIMENTALES

Dans une première expérience, Gilbert et Lion[1] ont traumatisé la face interne de l'aorte ascendante d'un lapin, en se servant d'un stylet aseptique introduit par la carotide droite; puis, ils ont injecté dans la veine un cm. cube d'une culture du bacille d'Eberth-Gaffky. Sacrifiant l'animal au bout de huit jours seulement, ils observent, à l'autopsie : « trois végétations, des dimensions d'un grain de mil à celles d'une lentille, de consistance assez ferme, superposées dans un ordre rectiligne, commandé vraisemblablement par le passage du stylet ». Sans se prononcer nettement sur la part respective du traumatisme et de l'infection, ces auteurs, se basant sur les résultats d'une deuxième expérience, admettent que l'infection joue un rôle essentiel dans la pathogénie de certaines aortites : l'inoculation au lapin d'un bacille recueilli par eux dans un cas d'endocardite maligne humaine a pu, sans traumatisme préalable, amener le développement d'une artérite, dont l'aorte est le siège de prédilection. Les auteurs voient, dans ces résultats, la vérification expérimen-

1. Gilbert et Lion, Artérites infectieuses expérimentales (*Comptes rendus Soc. biologie*, 1889).

tale de cette idée médicale d'après laquelle l'infection mériterait une place importante dans l'artérite humaine athéromateuse.

Dans ses recherches sur les endocardites infectieuses, Lion[1] a observé sur 38 cas d'endocardite maligne, sans traumatisme préalable, deux fois seulement de l'aortite infectieuse.

Thérèse[2] injecte à des lapins et des cobayes soit des cultures de bacterium coli, de streptocoque, de bacille de Lœffler atténué, de staphylocoque doré; soit une culture filtrée de streptocoque : à l'autopsie, il constate dans la tunique externe de l'aorte une infiltration de cellules embryonnaires formant des foyers dont le centre est constitué par des *vasa vasorum*. Ces cellules migratrices se transforment en éléments fixes, en cellules conjonctives, puis en tissu fibreux : ce travail de sclérogénèse était au maximum chez un lapin, ayant survécu onze mois, et ressemblait aux lésions que présentent les vaisseaux de sujets morts de maladies infectieuses. Il conclut de ces expériences que les microbes et leurs produits solubles jouent un rôle prépondérant dans ces altérations artérielles.

Crocq[3] recherche la part respective du traumatisme et de l'infection. Dans une première série de 7 lapins, le traumatisme de la tunique interne de l'aorte, pratiqué aseptiquement au moyen d'un instrument spécial, ne produit aucune lésion d'aortite. Les animaux étaient sacrifiés au bout de huit jours à un mois. Dans une deuxième série, l'injection intra-veineuse ou sous-cutanée de microbes divers (bacille d'Eberth, bacterium coli, streptocoque pyogène, bacille de Lœffler) ne réussit à provoquer d'aortite chez aucun des sept lapins en expérience. Enfin, le traumatisme et l'infection combinés déterminèrent des lésions aortiques, avec le bacille d'Eberth (une fois sur quatre), avec le bacterium coli (deux

1. Lion, *Essai sur sur la nature des endocardites infectieuses* (thèse de Paris, 1890).

2. Thérèse, Étude anatomo-pathologique et expérimentale sur les artérites secondaires aux maladies infectieuses (thèse de Paris, 1893). — Même sujet. *in Revue de médecine*, 1893.

3. Crocq, Contribution à l'étude expérimentale des artérites infectieuses (*Archives de médecine expérimentale*, octobre 1894).

fois sur deux), avec le streptocoque pyogène (deux fois sur deux), avec le bacille de Lœffler (deux fois sur deux). Les lésions consistaient en végétations ou en plaques d'endartérite. Crocq conclut donc que 1° le traumatisme seul, 2° l'infection isolée ne sont pas capables de donner lieu à l'artérite aiguë; 3° que le traumatisme suivi de l'injection d'une culture microbienne n'entraîne pas toujours le développement d'une artérite infectieuse. Pour qu'elle se produise, dit-il, il faut deux facteurs : 1° l'infection, 2° un *locus minoris resistentiæ*, qui est constitué expérimentalement par le traumatisme, cliniquement par une lésion artérielle antérieure ou par un trouble nutritif de la paroi vasculaire.

D'après Pernice (1895), les injections de culture de staphylocoque doré, de charbon, de diphtérie, déterminent une altération plus accentuée de la tunique externe : l'inflammation semble débuter au niveau des *vasa vasorum* et peut résulter, dit-il, de la seule action du virus infectant, sans autre cause prédisposante : il l'attribue, à la fois, à l'action des bactéries, qui est beaucoup plus active, et à l'influence toxique des poisons microbiens. Enfin, il considère l'infection comme le point de départ habituel de l'endartérite humaine. Comme on le voit, Pernice aboutit à des conclusions différentes de celles de Crocq, puisqu'il a constaté le développement de l'aortite infectieuse à la suite de l'action du microbe seul.

En somme, Gilbert et Lion avaient montré le rôle du traumatisme et de l'infection associés, Lion avait obtenu accessoirement des aortites à la suite de simples inoculations du microbe de l'endocardite, Thérèse avait insisté sur l'action étiologique du microbe et de ses sécrétions, Crocq avait étudié le rôle du traumatisme et celui de l'infection, isolés ou combinés, Pernice, enfin, avait observé des lésions dues au microbe seul : il restait à vérifier ces expériences, à les généraliser en les faisant porter sur un plus grand nombre d'espèces microbiennes; à voir comment les divers micro-organismes pathogènes se comportent sur une aorte préalablement lésée, comment agissent leurs toxines, dans les mêmes conditions; à étudier comment les diathèses seules ou

combinées avec l'infection et le traumatisme retentissent sur l'aorte : tels sont les points que nous avons essayé de préciser au moyen de recherches expérimentales.

III. — RECHERCHES PERSONNELLES

A. — TECHNIQUE GÉNÉRALE

I. *Traumatisme aortique.* — Nous avons traumatisé la tunique interne de l'aorte en introduisant par la carotide droite des *instruments* variés tels que stylets à extrémité rugueuse, aiguilles et trocarts à thoracentèse, longues et fortes aiguilles de Pravaz, à pointe recourbée. Ces sortes de canules permettent d'introduire facilement dans l'aorte une tige destinée à gratter l'endartère : de plus, on peut, après avoir retiré le fil métallique, qui a produit le traumatisme, injecter par l'aiguille restée en place, directement dans l'aorte ou peut-être même dans les parois du vaisseau, les microbes avec lesquels on désire expérimenter.

Dans un certain nombre de cas, nous avons employé un instrument analogue à celui de Crocq : l'ouverture du bout de la canule est fermée; elle est remplacée par un œillet latéral qui donne passage, en temps voulu, à une tige intérieure. Nous avons fait fabriquer cette tige en maillechort; l'élasticité de cet alliage permet un redressement facile de cette tige, préalablement recourbée et au moment où son extrémité ruguèuse arrive au niveau de l'œillet latéral, elle sert de mandrin pour traumatiser l'aorte. Il faut avoir soin de ne pousser la tige que lorsque l'extrémité de la canule a pénétré dans la lumière de l'aorte. Une graduation tracée sur la partie de la tige dépassant l'extrémité extérieure de la canule, permettait de régler exactement son degré de saillie dans l'intérieur de l'aorte.

Enfin, nous avons cautérisé l'endartère aortique avec un stylet recouvert à son extrémité d'une couche de nitrate d'argent fondu.

Cette opération est relativement simple; elle doit être exécutée rapidement avec les précautions d'asepsie et d'antisepsie voulues. L'animal étant couché sur le dos, on pratique

sur le cou, préalablement rasé et désinfecté, une incision médiane dans la région sous-hyoïdienne; on incise couche par couche, on reconnaît la trachée, qui est le principal point de repère et, rétractant en dehors les muscles sous-hyoïdiens, on aperçoit la carotide primitive que l'on isole avec soin du pneumogastrique, qui lui est accolé. La dénudation de cette artère doit être assez étendue; deux fils sont glissés sous la carotide, l'un à la limite inférieure, l'autre à la limite supérieure de l'incision. Ce dernier fil est lié immédiatement, afin d'éviter plus tard une hémorrhagie par le bout supérieur. Le fil inférieur ne sera lié qu'à la fin de l'opération.

Le mode de pénétration dans la carotide varie suivant les instruments. Avec le trocart à extrémité mousse, il est nécessaire de faire une boutonnière préalable à l'artère, qu'il faut éviter de sectionner complètement; l'introduction des grandes aiguilles déjà décrites est encore plus simple; elle se pratique à peu près de la même façon que leur pénétration dans la veine marginale de l'oreille du lapin.

L'instrument est introduit progressivement le long de la carotide jusqu'à ce que l'on sente une résistance indiquant que son extrémité inférieure est arrivée au contact de la courbure inférieure de l'aorte. A ce moment, on fait saillir la tige intérieure d'une longueur que l'on peut mesurer sur le repère déjà indiqué. C'est alors que l'on pratique le grattage intra-aortique par des mouvements de va-et-vient ou par des mouvements spiroïdes imprimés soit à l'appareil tout entier, soit, de préférence, à la tige intérieure seule. Pour retirer l'instrument, il faut avoir soin, au préalable, de faire rentrer la tige intérieure dans sa canule. Un aide serre légèrement le fil placé à la partie inférieure de l'incision et complète la constriction dès que l'instrument a dépassé le niveau du fil. Il n'y a donc pas à craindre d'hémorrhagie par la carotide, puisque les deux bouts sont liés. L'opération est terminée par une suture en surjet que l'on recouvre de collodion. Les suites opératoires sont simples. L'anesthésie n'a pas été pratiquée parce que la dénudation de la carotide et le grattage intra-aortique ne paraissent pas très douloureux.

De plus, elle nous aurait empêchés d'observer les effets immédiats du traumatisme de l'endartère. En dehors des troubles cardiaques, vasculaires et respiratoires si bien décrits par F. Franck, nous avons constaté, chez un premier lapin, une exophthalmie bilatérale très accentuée, persistant quelques heures et donnant la démonstration expérimentale des relations réciproques, qui ont été signalées entre le goître exophthalmique et l'aortite par des cliniciens tels que Potain, Rendu, etc. Chez un autre lapin, soumis au même traumatisme de l'endartère, nous avons noté, immédiatement après l'opération, une dyspnée intense, de l'anhélation et surtout une paraplégie complète avec conservation des réflexes et diminution apparente de la sensibilité. Au bout d'un quart d'heure, quelques légers mouvements se produisent dans le train postérieur. La motilité reparaît progressivement; le lendemain, l'animal est complètement rétabli. Cette paraplégie passagère tient vraisemblablement à un spasme vasoconstricteur dépendant d'un réflexe, dont l'endartère est le point de départ. Même avec ces complications, tous les animaux ont survécu, ils n'ont succombé plus tardivement que sous l'influence des infections et intoxications diverses, auxquelles ils étaient soumis.

Nous sommes entrés dans d'assez longs développements sur le traumatisme aortique parce que nous l'avons employé dans un grand nombre de nos expériences : c'est, en effet, une condition prédisposante de premier ordre, créant un *locus minoris resistentiæ*, qui favorise singulièrement la formation *in situ* des lésions aortiques déterminées soit par les microbes eux-mêmes, soit par leur sécrétion, soit par des substances toxiques variées. Ce traumatisme expérimental nous a permis d'obtenir une proportion relativement considérable d'aortites, malgré la résistance des aortes normales à l'inflammation. Les expériences de Crocq avaient du reste montré l'importance du traumatisme, précédant l'infection, dans la production des lésions aortiques. On sait encore que les poisons se localisent de préférence dans les points traumatisés. Le traumatisme, tel que nous l'avons produit, mettait encore nos animaux dans des conditions analogues à

celles que l'on observe en clinique. Il existe, en effet, toute une classe d'aortites que l'on peut appeler aortites infectées : ce sont des lésions aortiques anciennes (plaques d'athérome ulcérées, etc.), qui, sous l'influence de la localisation des microbes ou de l'action des toxines à leur niveau, subissent une poussée aiguë. Ce sont ces conditions de réceptivité que nous reproduisions en partie en lésant expérimentalement l'endartère.

II. *Infections*. — *a*) Une première série d'expériences a porté sur des microbes injectés directement dans le torrent circulatoire ou susceptibles de passer dans le sang à la suite d'une inoculation sous-cutanée. C'est ainsi que nous avons employé des cultures de bacille d'Eberth, de bactérium coli, de streptocoques, de staphylocoques, de charbon, de bacille de Koch. Nous n'avons pu nous procurer le microbe de l'endocardite infectieuse décrit par Gilbert et Lion.

b) Dans d'autres expériences, nous avons inoculé sous la peau des microbes qui ne se généralisent pas et qui n'agissent que par l'intermédiaire de leurs produits de sécrétion. Ainsi, nous avons utilisé des cultures de bacille de Nicolaïer, de bacille de Lœffler suffisamment atténué pour permettre une assez longue survie.

c) Enfin, dans un troisième ordre d'idées, nous avons fait sur l'action des toxines microbiennes une autre série de recherches expérimentales. Nous avons injecté, dans ce but, les toxines du bacille d'Eberth, du bactérium coli, du bacille de Lœffler, du staphylocoque, du streptocoque, du vibrion cholérique. Elles avaient été obtenues soit par la filtration de cultures avec l'appareil de Kitasato, soit par le chauffage discontinu. Nous avons aussi employé la tuberculine de Koch, telle qu'elle est fournie par l'institut Pasteur pour le diagnostic de la tuberculose bovine. En outre des recherches faites sur des lapins et des cobayes, nous avons examiné aussi l'aorte d'un cheval qui recevait, depuis six mois, des injections de toxines diphtériques en vue de la préparation du sérum de Roux.

Ces dernières expériences servent de transition entre les aortites par infection et les aortites par intoxication.

III. *Intoxications.* — On sait quel rôle important les diathèses et les intoxications jouent, en clinique, dans l'étiologie des aortites; aussi avons-nous essayé de déterminer expérimentalement, chez nos animaux, des conditions comparables à certains états diathésiques que l'on rencontre chez l'homme (*goutte, saturnisme, diabète*, etc.).

Pour obtenir une maladie se rapprochant de la goutte, nous avons fait ingérer à nos animaux soit de *l'acide urique*, soit de *l'urate de soude*, à la dose quotidienne de 0 gr. 25 par kilog. de leur poids. Ces substances étaient mélangées à leur nourriture.

Nous avons reproduit le saturnisme en faisant ingérer de la même façon à nos animaux une dose quotidienne de 0 gr. 50 à 1 gramme de *céruse* par kilog. de leur poids.

L'intoxication hydrargyrique était obtenue par l'injection sous-cutanée de *glycérophosphate de mercure* en suspension dans de la vaseline liquide.

Dans le but de produire un diabète artificiel, nous avons utilisé la *phloridzine* en injections sous-cutanées à la dose de 0 gr. 50 par kilog. d'animal. Cette substance ne provoque qu'une glycosurie passagère; il était donc nécessaire de renouveler ces injections tous les deux jours. Cette glycosurie, d'après Pavy, coïncide avec une hyperglycémie comparable à celle qui existe dans le diabète sucré de l'homme.

Ainsi qu'on le verra dans le détail de nos observations, ces intoxications ont été faites soit pour rechercher l'action prédisposante de l'intoxication associée à l'infection et même au traumatisme, soit pour étudier le rôle étiologique spécial de chacune de ces substances toxiques employée isolément.

B. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

a. — Microbes.

Observation I. *Bacille d'Eberth.* — Lapin (2 320 grammes). Cautérisation de la tunique interne de l'aorte avec un stylet dont l'extrémité était recouverte de nitrate d'argent fondu. Une demi-heure plus tard, injection de un centimètre cube de culture de bacille d'Eberth, dans la veine marginale de l'oreille.

Mort trois mois et demi après le début de l'expérience.

Autopsie. — Foie gros, reins volumineux et hyperhémiés. Forte congestion des poumons, hypertrophie du cœur. On trouve sur l'*aorte* descendante deux plaques d'endartérite légèrement violacées, à peine saillantes, et une abondante infiltration embryonnaire dans la tunique externe, surtout à la périphérie des vasa vasorum.

Ainsi, le bacille d'Eberth a donné à lui seul des lésions d'aortite, car le traumatisme n'avait pu atteindre la zone altérée.

Obs. II. *Bacterium coli.* — Cobaye (630 grammes). Traumatisme avec grattage de l'aorte par le procédé ordinaire. Injection par la canule dans l'aorte même de un centimètre cube d'une culture, en bouillon, de bactérium coli.

Nouvelle injection sous-cutanée de un centimètre cube du même microbe, un mois après le grattage. L'animal est sacrifié trois mois et vingt jours après la première inoculation.

Autopsie. — Congestion rénale accentuée surtout à gauche.

Aorte. Au niveau de sa courbure inférieure, en un point accessible au grattage, on observe une série de petites plaques jaunes faisant saillie et de la grosseur de petits grains de millet. On trouve, en outre, au niveau du sinus aortique deux plaques d'aspect analogue mais de moindre volume; à l'examen microscopique, on observe une altération très accusée de la couche profonde de l'endartère et une tuméfaction avec infiltration d'un tissu demi-transparent. Cette plaque d'endartérite présente, surtout à sa périphérie, des cellules embryonnaires et des cellules conjonctives proliférées et son centre est formé par un foyer de dégénérescence, d'aspect athéromateux. Sur certains points, cette matière vaguement caséeuse a disparu et on aperçoit une cavité creusée au dépens de la couche profonde de l'endartère et de la tunique moyenne : elle offre, sur la partie qui confine à cette plaque d'endartérite, une forte encoche bordée d'une série de cellules embryonnaires. Le processus paraît subaigu et évolue vers la chronicité. Ces lésions sont comparables à celles qui ont été signalées par Gilbert et Lion à la suite d'une injection de bacille d'Eberth-Gaffky. La tunique externe est le siège d'une faible infiltration embryonnaire. Ici, l'endartérite prédomine et les lésions ont atteint les couches profondes de la tunique interne et une partie de la couche moyenne.

Donc, le bacterium coli a produit une aortite dont la localisation a été influencée par le traumatisme.

Obs. III. *Streptocoque.* — Cobaye, (600 grammes). Grattage de l'*aorte* dans laquelle on injecte dix gouttes d'une culture atténuée de streptocoque. Injection de un centimètre cube de la même culture, chaque

semaine, pendant un mois. L'animal meurt 40 jours après le début de l'expérience.

Autopsie. — Animal très amaigri (380 grammes). Sous la peau, au niveau des points d'inoculation, on voit des foyers d'aspect caséeux; en ces endroits, la peau adhère aux tissus sous-jacents. Foie normal, reins graisseux, rate un peu pâle; les poumons présentent de nombreuses taches hémorrhagiques; cœur sain. Sur la crosse de l'*aorte*, en un point accessible au grattage, plaque gélatineuse allongée (3 millimètres de long sur 2 de large) de couleur jaune paille, légèrement saillante.

L'examen histologique fait voir dans la tunique externe une abondante infiltration embryonnaire, tantôt disposée en petits nodules et en traînées, tantôt formant une sorte de manchon épais autour des vasa vasorum. Sur certains points de la tunique externe, ces diverses agglomérations embryonnaires se réunissent les unes aux autres pour constituer une longue traînée, englobant les vaisseaux nourriciers qui sont encore perméables. On constate encore quelques nodules embryonnaires dans la tunique moyenne.

On aperçoit, au niveau de la plaque gélatineuse saillante, une assez forte prolifération embryonnaire de l'endartère. Des chaînettes de streptocoques ont été rencontrées à la surface et dans la partie profonde de l'endartère.

Le streptocoque a donc déterminé une aortite manifestement influencée, dans sa localisation, par le traumatisme.

Obs. IV. *Staphylocoque.* — Cobaye (560 grammes). Traumatisme et injection intra-aortique de quatre gouttes de culture de staphylocoque. Nouvelle injection sous-cutanée, le septième jour. L'animal est sacrifié trois mois et vingt jours après le début de l'expérience.

Autopsie. — Foie volumineux, intestin grêle congestionné. *Aorte* macroscopiquement saine, malgré la longue durée de l'expérience.

L'examen histologique démontre l'intégrité des trois tuniques de l'*aorte.*

Dans cette expérience, le staphylocoque n'a pu produire des lésions aortiques, même avec l'action prédisposante du traumatisme.

Obs. V. *Charbon bactéridien.* — Cobaye (440 grammes). Traumatisme de l'*aorte,* injection intra-vasculaire de quatre gouttes d'une culture de bacillus anthracis, datant de trois jours.

La mort survient en 68 heures.

Autopsie. — Foie et reins congestionnés. Rate tuméfiée, diffluente, poumons hyperhémiés. Le sang du cœur est poisseux et contient un grand nombre de bactéridies. L'*aorte* une teinte rouge carmin due

à l'infiltration de la matière colorante du sang. On n'observe pas de plaques sur l'*aorte*. A l'examen microscopique, on voit, sur certains points, une exfoliation de l'endothélium vasculaire, et sous l'endartère, une forte infiltration de matière amorphe avec prolifération embryonnaire présentant l'aspect d'une plaque gélatineuse. En ces points, on note, sur les coupes, des bacilles charbonneux colorés en violet (procédé de Nicolle).

Cette expérience, inspirée par l'observation d'Oliver, n'est pas elle-même très caractéristique. La survie a été de trop courte durée pour permettre à des lésions de se développer. Cependant, il y avait un commencement d'endartérite.

Obs. VI. *Bacille de Koch.* — Cobaye (430 grammes) : grattage de l'*aorte*. Injection par la canule restée en place de un demi-centimètre cube d'eau stérilisée, dans laquelle on a mis en suspension quelques colonies de bacille de Koch (culture jeune sur agar pepto-glyco-glycériné). Le huitième et le quinzième jour après l'inoculation, injection sous-cutanée de quatre gouttes de tuberculine dans le but d'accélérer l'évolution du microbe. L'animal est sacrifié au bout d'un mois.

Autopsie. — Foie et reins normaux, capsules surrénales congestionnées. Poumons très congestionnés avec taches hémorrhagiques, cœur sain.

Sur l'*aorte*, on remarque près de l'origine du tronc brachio-céphalique une plaque jaunâtre. Trois autres plaques de même aspect, mais plus petites, se trouvent dans la région de la crosse. Sur la partie moyenne de l'*aorte* descendante, quelques granulations jaunâtres. Au microscope, endartère mamelonnée, cellules et traînées embryonnaires, pénétrant comme des coins, dans la couche moyenne ; ces cellules embryonnaires sont très nombreuses dans la tunique externe, principalement autour des vasa vasorum. Nous n'avons pas trouvé le bacille de la tuberculose dans ces lésions aortiques.

Ainsi, le bacille de Koch associé à la tuberculine peut, avec l'aide du traumatisme, déterminer des lésions aortiques.

En résumé, sur six expériences dans lesquelles des cultures de bacille d'Eberth, de bacterium coli, de streptocoque, de staphylocoque, de bactéridie charbonneuse, de bacille de Koch ont été injectées, nous avons obtenu quatre fois de l'aortite (obs. I, II, III, VI). Les résultats ont été insignifiants avec le charbon, nuls avec le staphylocoque. Le traumatisme préalable de l'aorte n'a agi que dans trois cas (obs. II, III, VI). Dans un cas (obs. I) les lésions aortiques ont apparu

en un point qui n'avait pu être atteint par la cautérisation au nitrate d'argent. Donc, contrairement à l'opinion de Crocq, nous avons pu obtenir une aortite par l'infection seule (bacille d'Eberth). Ces différences de résultats tiennent probablement à la plus longue durée de nos expériences et à la plus grande survie de nos animaux.

b. — Microbes agissant par leurs toxines.

Obs. VII. *Tétanos*. — Cobaye (350 grammes). Injection, par la canule restée en place, de culture de bacille de Nicolaïer. Quelques convulsions se produisent immédiatement; l'injection est renouvelée le quatrième jour, et, pour obtenir une plus grande virulence par association microbienne (Vaillard et Rouget), on injecte en même temps un cm. cube de culture, en bouillon, de streptocoque. L'animal résiste. Il est sacrifié le seizième jour.

Autopsie. — On trouve, au niveau de la crosse de l'*aorte*, un peu après l'origine du tronc brachio-céphalique, une petite plaque rosée, de 2 millimètres de long sur 1 millimètre de large; elle ne fait qu'une saillie peu marquée, A sa partie inférieure, l'aorte thoracique présente quelques rugosités rosées. Les lésions histologiques consistent surtout en une infiltration de cellules embryonnaires dans la tunique externe. Avec le procédé de Ziehl, on ne trouve aucun bacille.

On voit donc que l'infection tétanique peut produire des lésions d'aortite. Bien qu'en clinique l'aortite du tétanos ne soit pas signalée, l'expérimentation montre qu'elle n'en est pas moins possible.

Obs. VIII. *Diphtérie atténuée*. — Lapin (1 465 grammes). Nous avons préféré nous servir de cet animal, qui résiste beaucoup mieux que le cobaye au bacille de Lœffler. Traumatisme de l'aorte par la carotide droite. Un quart d'heure plus tard, nous injectons, dans le tissu cellulaire sous-cutané, trois gouttes d'une culture ancienne de bacille de Lœffler. L'animal meurt au bout de soixante-cinq jours.

Autopsie. — Reins congestionnés avec zones graisseuses. La trachée présente, à sa surface interne, une inflammation très vive avec dépôt de matière purulente. Les poumons sont aussi le siège d'une congestion très vive avec pus dans les petites bronches. Par places, on voit des foyers de broncho-pneumonie suppurée.

Sur l'*aorte* descendante, en un endroit qui ne pouvait être atteint par le grattage, on voit une plaque gélatineuse jaunâtre, faisant saillie. Près de l'embouchure du tronc brachio-céphalique, en un point qui a dû, au contraire, subir l'influence du traumatisme, se trouve un épaississement des parois de l'aorte : à l'examen microscopique, on constate

surtout une infiltration embryonnaire sur certains points de la tunique externe et, en particulier, à la périphérie des vasa vasorum.

On voit, au niveau de la plaque, les lésions habituelles de l'endartérite.

Cette observation nous montre d'une façon nette que la diphtérie peut produire l'aortite. C'est d'ailleurs un résultat que l'on était en droit d'attendre, puisque ces lésions existent chez l'homme (H. Martin). Cette observation est encore intéressante à un autre point de vue. Des deux lésions aortiques observées, l'une correspond, au point traumatisé, l'autre, la plus nette, en est éloignée. Le rôle du traumatisme a donc été accessoire.

Dans ces deux dernières observations, ce sont, en réalité, les *toxines* du tétanos et de la diphtérie qui ont agi sur l'aortite; on sait, en effet, que les microbes de ces deux maladies restent localisés au voisinage du point d'inoculation.

c. — Toxines microbiennes.

Obs. IX. *Toxine de la diphthérie.* — Cobaye (440 grammes). Le 21 décembre traumatisme de l'aorte, injection sous-cutanée de IV gouttes d'une culture filtrée de bacille diphtérique, les 21, 26, 30 décembre, 4 et 11 janvier. Mort 14 janvier.

Autopsie. — Congestion des viscères abdominaux et surtout des capsules surrénales. Léger épanchement pleural. Poumons congestionnés.

Sur l'*aorte,* environ à 3 millimètres de l'embouchure du tronc brachio-céphalique, en un point correspondant vraisemblablement au grattage, on voit une plaque jaune serin, très analogue à celle de l'observation VIII. Elle présente la même structure histologique et on constate, de plus, une infiltration embryonnaire dans la tunique externe surtout à la périphérie des vasa vasorum.

L'analogie est frappante entre les lésions observées dans ce cas et celles de l'observation VIII (microbe de la diphtérie). Dans l'un comme dans l'autre cas, ce sont les toxines qui ont agi. Elles peuvent donc produire l'aortite, à condition que leur durée d'action soit assez prolongée. Le traumatisme, peut, dans certains cas, déterminer la localisation.

Obs. X. *Toxine de la diphtérie.* — Les pièces suivantes, recueillies par M. Huon, proviennent d'un cheval ayant servi à la préparation du sérum antidiphtérique et abattu à la suite d'un accident.

L'*aorte* est épaissie sur un certain point et l'on aperçoit quelques plaques mamelonnées sur l'endartère.

Examen histologique. — L'endartère est irrégulière avec infiltration notable des cellules embryonnaires; on trouve, en outre, quelques cellules graisseuses dans la couche profonde. La tunique moyenne est dissociée par quelques traînées embryonnaires et par des tractus d'aspect scléreux, de nouvelle formation.

Sur certains points, ces traînées embryonnaires forment une gaine à des prolongements de vasa vasorum, qui pénètrent perpendiculairement dans la tunique moyenne. Par places, elles constituent des petits amas nodulaires, en forme de coin, qui sont plus nombreux et plus confluents dans la tunique externe. Cette prolifération embryonnaire est surtout accusée autour des vasa vasorum. Quelques-uns sont même oblitérés par une endartérite proliférative; d'autres offrent, à la périphérie de leurs parois épaissies, toutes les phases de transition vers la sclérogénèse inflammatoire. Ainsi, à l'entour de petits amas embryonnaires, on aperçoit un tissu vaguement fibrillaire, d'aspect mucoïde, rappelant la structure du cordon ombilical, et plus loin, quelques cellules conjonctives mélangées à ces formations de tissu fibreux jeune. Ces lésions sont à rapprocher de celles qui ont été observées par Thérèse dans les aortites infectieuses de l'homme et des animaux.

Donc, la toxine diphtérique suffit, à elle seule, à déterminer de l'aortite.

Obs. XI. *Toxine du streptocoque.* — Cobaye (650 grammes). Traumatisme de l'aorte. Injection sous-cutanée de X gouttes d'une culture stérilisée de streptocoque de l'érysipèle. Injection sous-cutanée de 1 cm. cube de la même toxine, chaque semaine, pendant un mois. L'animal est sacrifié trois mois et dix-huit jours après le début de l'expérience.

Autopsie. — Légère congestion des poumons, des capsules surrénales et des centres nerveux. Cœur normal. *Aorte.* — On trouve, vers le milieu de l'aorte descendante, une longue plaque longitudinale de 6 à 8 millimètres de long, de couleur jaune clair, faisant saillie; à son pourtour, l'endartère offre une coloration rouge violacé. Il existe, en outre, sur la partie supérieure de l'aorte descendante deux petites plaques blanches : l'une, circulaire, a 1 millimètre de diamètre, l'autre est allongée dans le sens du vaisseau. L'examen histologique montre, dans la tunique externe, des amas de cellules embryonnaires, groupées surtout à la périphérie des vasa vasorum.

La toxine du streptocoque a entraîné des lésions aortiques, en des points qui n'ont pu être atteints par le grattage.

Obs. XII. *Tuberculine.* — Cobaye (420 grammes). Grattage de l'aorte

et injection de tuberculine de Koch, préparée par l'Institut Pasteur. L'injection de tuberculine est renouvelée tous les deux jours à des doses variant de X à XII gouttes. L'animal est sacrifié le cinquante-troisième jour.

Autopsie. — Foie normal, reins hyperhémiés, poumons congestionnés avec taches hémorrhagiques. Cœur normal.

Aorte. On trouve au niveau de la crosse un point accessible au grattage, une plaque, d'aspect cartilagineux, ayant le volume d'un fort grain de millet. Au microscope, on constate une prolifération de l'endartère sur laquelle se trouve, en un point donné, une plaque gélatiniforme mamelonnée; des amas de cellules embryonnaires existent autour des vasa vasorum dans la partie profonde de la tunique externe et se prolongent dans la tunique moyenne. On voit aussi au pourtour de ces traînées quelques cellules présentant un aspect assez comparable au tissu muqueux du cordon ombilical.

Ainsi, la tuberculine peut déterminer de l'aortite; là encore, le traumatisme paraît avoir agi sur la localisation des lésions.

Obs. XIII. *Toxine du choléra.* — Cobaye (485 grammes). Le 5 janvier, grattage de l'aorte et injection de un centimètre cube et demi de culture du vibrion cholériqne stérilisée par le chauffage. Nouvelle injection de un centimètre cube, de deux en deux jours. L'animal meurt le 26 janvier.

Autopsie. — Cobaye très amaigri (330 gr.). Congestion des masses intestinales et du péritoine (teinte hortensia). Le foie, volumineux, présente, par places, de larges taches jaunâtres dues vraisemblablement à de la dégénérescence granulo-graisseuse par toxine. Reins légèrement graisseux. Le cœur est sain; l'endocarde et les valvules n'offrent rien de particulier à noter. On trouve sur la crosse de l'*aorte*, au voisinage de l'origine du tronc brachio-céphalique et suivant la direction du stylet, trois petites plaques arrondies, blanches, isolées ressemblant assez à une plaque gélatineuse au début. Au microscope : dégénérescence graisseuse de l'endartère. Ces lésions dégénératives sont surtout accusées dans la couche profonde.

Ainsi, la toxine du vibrion cholérique peut, lorsque sa durée d'action est assez prolongée, provoquer des lésions d'aortite. L'influence du traumatisme sur la localisation paraît très nette, en ce cas. Il est probable que dans le choléra, chez l'homme, on pourrait observer des lésions identiques, si la durée de la maladie était suffisamment prolongée.

Des observations VII à XIII relatives à l'action des toxines, nous tirerons les conclusions suivantes :

I. Les toxines microbiennes peuvent produire des aortites.

II. Dans certains cas, le traumatisme influe sur la localisation (obs. VII, tétanos; IX, diphtérie; XII, tuberculine; XIII, toxine du choléra).

III. Cependant, il n'est pas indispensable, puisque dans les observations VIII et XI des lésions aortiques se sont développées en dehors des points traumatisés.

d. — Intoxications.

Obs. XIV. *Intoxication saturnine prolongée.* — Cobaye nourri de son et de céruse. L'animal meurt au bout de trois mois et trois jours.

Autopsie. — Les anses intestinales sont ratatinées. Foie normal reins très pâles, graisseux. Poumons et cœur normaux. Sur l'*aorte*, on voit. une plaque gélatineuse avant le tronc brachio-céphalique et une autre plus petite, des dimensions d'un grain de millet, après la naissance de l'innominée. A l'examen microscopique, on note une inflammation de l'endartère, plus accentuée, au niveau des plaques signalées plus haut et une prolifération embryonnaire intense dans la tunique externe.

Il résulte de cette observation que l'intoxication seule sans infection associée et surtout sans traumatisme peut, lorsqu'elle est assez intense et assez prolongée, produire des lésions d'aortite.

Obs. XV. *Intoxication saturnine rapide.* — Cobaye, à qui on fait ingérer chaque jour une dose de 0 gr. 50 de céruse. Le sixième jour, l'animal meurt.

Autopsie. — Cobaye très amaigri. Forte congestion des poumons, des parois abdominales, des reins, des capsules surrénales, du foie. Rate petite et graisseuse. Vessie distendue, l'urine ne renferme ni sucre, ni albumine, mais une assez forte quantité d'urates. Cœur volumineux.

A l'œil nu et au microscope, l'aorte paraît saine; cependant dans la couche externe, on voit un certain nombre de cellules embryonnaires bien colorées; l'endartère et la tunique moyenne sont normales: cependant on trouve, sur un point, une plaque de dégénérescence granulo-graisseuse,

Cette expérience est de trop courte durée pour être intéressante; elle a donné lieu cependant à un léger processus inflammatoire débutant par l'adventice.

Obs. XVI. *Intoxication saturnine.* — Cobaye nourri avec du son auquel on a mêlé de la céruse (du 11 au 17 décembre, 0 gr. 50 par jour; du

18 décembre au 27 janvier, la dose n'est donnée qu'un jour sur deux). Le 21 janvier, grattage de l'aorte; le 27, on s'aperçoit de l'existence d'une cataracte molle du côté droit.

L'animal est mis à part ; on le conserve pour étudier cette lésion si curieuse. Il vit toujours.

Bien que nous n'ayons à donner au sujet de cet animal aucun détail relatif aux aortites, nous avons cru néanmoins devoir le mentionner en raison de cette *cataracte saturnine*, que nous n'avons vue signalée nulle part.

Obs. XVII. *Intoxication saturnine prolongée : Grattage.* — Cobaye nourri de son mêlé de céruse, 0 gr. 50 par jour du 11 au 17 décembre, 0 gr. 50 de deux en deux jours à partir du 18 décembre. Le 17 janvier, grattage de l'aorte. L'animal meurt le 10 mars.

Autopsie. — Le foie semble normal. Les reins sont pâles, anémiés, durs, ils paraissent sclérosés. Forte congestion pulmonaire surtout à droite, cœur dilaté. L'*aorte* présente, au niveau du point gratté, une plaque jaunâtre, grande comme une petite lentille, et faisant une légère saillie. *Examen microscopique de l'aorte :* Nombreuses cellules embryonnaires dans la tunique externe. La saillie, dont il est parlé plus haut, est constituée par un épaississement de l'endartère, qui est, en ce point, le siège d'une prolifération active.

Les cartilages des grandes articulations sont normaux. Sur l'œil droit, on voit une large taie, qui s'était développée progressivement pendant la vie.

Cette expérience montre que le traumatisme et l'intoxication saturnine peuvent, sans le concours de l'infection, occasionner des aortites aiguës.

Obs. XVIII. *Intoxication urique : Goutte expérimentale.* — Cobaye auquel on fait ingérer chaque jour une dose de 0 gr. 25 d'acide urique, mort le sixième jour.

Autopsie. — Animal très amaigri. Reins rétractés, congestion des parois du tube digestif. Dans les urines, on ne trouve ni sucre ni albumine, mais une très forte proportion d'urates. Les cartilages des grandes articulations ont une teinte violâtre.

L'*aorte* est macroscopiquement saine; rien d'anormal à l'examen microscopique.

Nous n'avons obtenu aucun résultat; il est vrai que l'observation est de très courte durée.

Obs. XIX. *Intoxication uratique : goutte expérimentale.* — Cobaye auquel on fait ingérer, chaque jour, 0 gr. 25 d'urate de soude; mort le cinquième jour.

Autopsie. — Reins ratatinés et présentant, par places, des stries jaunâtres. Poumons congestionnés. *Aorte* macroscopiquement saine.

Rien d'anormal à l'examen microscopique.

Comme la précédente, cette observation est de trop courte durée, elle n'a pas donné de résultats.

Obs. XX. *Goutte expérimentale.* — Cobaye auquel on fait ingérer, de deux en deux jours, soit 0 gr. 25 d'acide urique, soit 0 gr. 25 d'urate de soude. Mort le trente-sixième jour.

Autopsie. — Foie volumineux offrant nettement l'aspect du foie muscade; reins graisseux; vessie distendue, dans son intérieur nage une masse blanchâtre du volume d'une lentille, formée de matière amorphe ; dans l'urine on trouve une forte proportion d'urates, mais ni sucre ni albumine. Les cartilages des genoux sont violacés, et à l'épaule ils ont une teinte bleu ardoise; poumons congestionnés.

A l'œil nu, l'*aorte* paraît normale. A l'examen microscopique, on trouve l'endartère mamelonnée ; une prolifération embryonnaire existe dans les couches les plus internes de la tunique moyenne. Une autre zone d'infiltration embryonnaire plus marquée est notée dans la tunique externe, principalement autour des vasa vasorum.

Ainsi une intoxication déjà longue n'a produit que quelques lésions prolifératives, appréciables seulement au microscope.

Obs. XXI. *Intoxication urique et grattage.* — Cobaye auquel on fait ingérer, de deux en deux jours, soit de l'urate de soude, soit de l'acide urique (0 gr. 25) à partir du 11 décembre. Grattage de l'aorte, le 21 janvier. On le sacrifie, le 4 mars.

Autopsie. — Foie graisseux, reins normaux, urine contenant une forte proportion d'urates. Poumons congestionnés. Sur l'*aorte*, un peu au-dessous du tronc brachio-céphalique, on trouve une plaque jaune des dimensions d'un grain de millet, se continuant avec deux autres plaques gélatineuses analogues, faisant une plus grande saillie et de couleur blanchâtre.

Les autres organes paraissent normaux.

Examen microscopique : Par places, on voit une prolifération de l'endothélium. Dans la tunique externe, on trouve quelques amas d'éléments embryonnaires ; il existe aussi quelques faibles traînées dans la tunique moyenne. En résumé, les lésions paraissent dépendre d'un processus irritatif subaigu.

L'intoxication urique peut donc produire des lésions aortiques. Il est à remarquer que dans trois observations (XVIII, XIV, XX) les altérations sont peu appréciables. Les résultats

positifs de l'observation XXI peuvent tenir soit à la durée plus grande de l'intoxication, soit au traumatisme aortique. C'est cette dernière hypothèse qui nous paraît préférable; nous n'en voulons pour preuve que la disposition en série rectiligne des plaques d'aortite et leur localisation en un point accessible au grattage. Les lésions à peine ébauchées dans l'observation XX (sans traumatisme) ne peuvent sans doute provoquer, chez l'homme, des lésions marquées que grâce à la durée prolongée de l'intoxication sur l'aorte.

Nous ferons remarquer en passant que nous avons obtenu plus facilement de l'aortite saturnine que de l'aortite goutteuse. Ce fait tendrait à établir que le saturnisme n'agit pas par l'intermédiaire de la diathèse goutteuse. Peut-être pourrait-on admettre une action directe du plomb sur le système artériel (observation XV).

Obs. XXII. *Diabète artificiel.* — Cobaye (450 grammes) auquel on pratique tous les deux jours, à partir du 5 décembre, une injection sous-cutanée de 2 centigrammes de phloridzine. On cesse les injections le 1er mars, l'animal ayant beaucoup maigri. Il meurt le 14 mars. Pendant la vie, on avait pu, à plusieurs reprises, observer la réduction de la liqueur de Fehling par les urines.

Autopsie. — Le foie est mou et offre une teinte rouge brun foncé. Vésicule biliaire surdistendue par une bile presque incolore. Cœur normal. Sur la crosse de l'*aorte,* on constate deux plaques jaunâtres des dimensions d'un grain de millet. *Examen microscopique.* Endartère irrégulière et mamelonnée et amas de cellules embryonnaires dans la tunique externe.

Donc l'intoxication par la phloridzine, sans autre condition étiologique, est suffisante à elle seule pour provoquer quelques lésions aortiques. Il est probable que ces lésions sont dues à l'hyperglycémie dont Pavy a démontré l'existence sur les animaux phloridzinés.

Obs. XXIII. *Diabète artificiel, traumatisme et tuberculine.* — Cette expérience, comme la suivante d'ailleurs, nous a été inspirée par la fréquence de la tuberculose ou des infections diverses dans le diabète sucré de l'homme.

Cobaye auquel on pratique tous les deux jours, à partir du 5 décembre, une injection sous-cutanée de 2 centigrammes de phloridzine. Le 7 janvier, traumatisme de l'aorte. A partir de ce moment, on injecte, tous les

deux jours, en plus de la phloridzine, une dose de tuberculine variant de V à VI gouttes.

Autopsie. — Foie normal, reins graisseux, intestin congestionné. Cœur normal.

Aorte. — On trouve au niveau de la crosse, aux environs de l'embouchure du tronc brachio-céphalique, trois plaques jaunes saillantes. L'une est dirigée suivant le vaisseau, et a une longueur de 3 à 4 millimètres sur une largeur de 1 millimètre; les deux autres font une saillie assez accusée et offrent les dimensions d'un grain de millet. Ces altérations paraissaient correspondre aux points atteints par le grattage. Rien à l'aorte abdominale. *Examen microscopique :* L'endartère est inégale, bosselée, mamelonnée et épaissie. Sur certains points, on note une prolifération embryonnaire avec chute de l'endothélium ; ailleurs, cet épaississement est constitué par une légère infiltration gélatiniforme. En résumé, ce sont les altérations de l'endartère qui prédominent.

Ainsi, les lésions obtenues paraissent avoir été influencées par le traumatisme, au moins dans leur localisation. Mais il est bien difficile de déterminer la part respective de la phloridzine et de la tuberculine; nous avons vu, en effet, l'aortite se produire par le traumatisme associé à la phloridzine (obs. XXII) ou à la tuberculine (ob. XII). Cependant l'aortite est plus marquée, lorsque ces divers facteurs étiologiques sont réunis.

Obs. XXIV. *Diabète artificiel, traumatisme, staphylocoque.* — Cobaye auquel on pratique de deux en deux jours, à partir du 5 décembre, une injection de 2 centimètres de phloridzine; le 7 janvier, traumatisme de l'aorte; le 12 février, injection sous-cutanée d'une culture peu virulente de staphylocoques. L'animal est sacrifié le 26 février.

Autopsie. — Animal très amaigri. Au point d'inoculation, foyer purulent; foie un peu gros, rate pâle, intestins congestionnés. Reins normaux. On trouve, au niveau de la crosse de l'*aorte*, en un point accessible au grattage, une plaque jaune, circulaire, nettement saillante, grosse comme un grain de millet. *Examen microscopique :* Prolifération embryonnaire sous l'endothélium et autour des vasa vasorum.

Dans ce cas encore, la localisation de la lésion paraît avoir été influencée par le traumatisme. L'action prépondérante doit être attribuée à la phloridzine, puisque l'infection par le staphylocoque n'a rien donné dans l'expérience IV.

En résumé, sur trois cas d'intoxication par la phloridzine seule ou associée au traumatisme, à une infection micro-

bienne, à une toxine, trois fois nous avons observé des lésions. Le cas le plus intéressant est assurément le premier (obs. XXII), dans lequel la phloridzine seule a pu occasionner quelques altérations de l'endartère.

Obs. XXV. *Diabète artificiel. Streptocoque.* — Cobaye (400 grammes) reçoit les mêmes doses de phloridzine que le précédent; on lui injecte du streptocoque. Il est sacrifié au bout de deux mois et, à l'autopsie, on ne note aucune lésion appréciable de l'endartère, mais l'examen histologique montre une abondante infiltration embryonnaire dans la tunique externe.

Obs. XXVI. *Intoxication hydrargyrique.* — Cobaye (420 grammes), soumis à des doses progressivement croissantes, de 2 à 10 centigrammes de glycérophosphate de mercure, injectées de trois en trois jours. Mort le vingt-cinquième jour.

Autopsie. — Animal très amaigri (300 grammes), reins légèrement graisseux. Foie de volume normal, il contient une forte proportion de mercure, taches ecchymotiques sur l'intestin et le mésentère; extravasation sanguine dans les parois de l'estomac. Sur la crosse de l'*aorte*, au voisinage de l'origine des troncs artériels, on note une teinte vaguement bleuâtre paraissant due à une suffusion sanguine péri-aortique. *Examen microscopique :* léger épaississement de la tunique interne. Sur certains points de la tunique externe, infiltration embryonnaire plus marquée.

Ainsi, l'intoxication hydrargyrique peut, à elle seule, déterminer des lésions, à la vérité peu marquées, siégeant surtout dans la tunique externe.

CONCLUSIONS RELATIVES AUX INTOXICATIONS.

Des lésions aortiques se sont produites avec tous les genres d'intoxication que nous avons étudiés. Les altérations ont été observées exceptionnellement avec la goutte expérimentale, plus facilement avec l'intoxication saturnine, constamment chez les animaux phloridzinés. Les recherches sur l'intoxication mercurielle étaient de moindre importance; nous ne les avons pas multipliées. Le traumatisme paraît avoir favorisé le développement ou la localisation des lésions aortiques (obs. XVII, XXI, XXIII, XXIV); mais il n'est pas indispensable (obs. XIV, XXII et peut-être XXV). — Certaines observations (XXIII, XXIV) démontrent que l'intoxica-

tion augmente l'action des toxines et des microbes; mais nous savons d'autre part qu'elle peut à elle seule déterminer des lésions aortiques présentant un processus analogue à celui de la sclérogénèse inflammatoire. Les données expérimentales sont donc conformes aux faits cliniques, qui nous montrent dans l'étiologie et la pathogénie des aortites l'association fréquente de divers facteurs étiologiques (infection, diathèses, lésions antérieures de l'aorte).

CONCLUSIONS

De l'ensemble de ces expériences sur le rôle étiologique : I. du *traumatisme;* II. de l'*infection;* III. de l'*intoxication*, on peut tirer les conclusions suivantes :

I. Traumatisme. — Le traumatisme, rigoureusement aseptique, ne détermine pas d'aortite, mais il favorise la production et la localisation des lésions aortiques d'origine infectieuse ou toxique. En dépouillant la surface de l'endartère de son endothélium, il crée un *locus minoris resistentiæ* et reproduit en partie les conditions de réceptivité que présentent, en clinique, les plaques d'athérome ulcérées et les lésions d'endartérite chronique, qui sont si souvent le point de départ de poussées aiguës d'aortite infectieuse. Le traumatisme aseptique doit donc être simplement considéré comme un adjuvant; car, dans quelques-unes de nos expériences, il n'a pas laissé de traces à l'autopsie, et, dans d'autres, les lésions aortiques, d'origine infectieuse ou toxique, ont pu se développer sur des points inaccessibles au traumatisme.

II. Infection. — Microbes. — Le bacille de l'endocardite, décrit par Gilbert et Lion, est le seul microbe, dit Crocq, qui paraisse capable de produire expérimentalement, dans des conditions exceptionnelles (2 fois sur 38 expériences), l'aortite aiguë infectieuse, sans altération préalable des vaisseaux. Toutes les autres infections, ajoute-t-il, sont incapables d'amener à elles seules l'artérite aiguë : Thérèse n'a jamais obtenu de lésions de l'endartère par l'injection de cultures de différents microbes (coli commune, streptocoque, staphylo-

coque, diphtérie atténuée), mais il a toujours observé une infiltration embryonnaire dans la tunique externe.

Cependant, nous avons constaté des plaques d'aortite et des infiltrations de cellules embryonnaires surtout autour des vasa vasorum, chez des animaux soumis à des injections de cultures microbiennes (bacille d'Eberth, obs. I; diphtérie, obs. VIII) sans traumatisme aortique préalable. Dans d'autres cas, quelques-unes de ces plaques, d'origine infectieuse, siégeaient sur des points trop éloignés pour avoir pu être intéressés par le traumatisme.

Mais, règle générale, pour que l'aortite infectieuse se produise, il faut, au préalable, un *locus minoris resistentiæ*, constitué expérimentalement par le traumatisme et cliniquement par une lésion artérielle antérieure ou un trouble nutritif de la paroi vasculaire. Souvent, l'aortite infectieuse aiguë dépend de l'implantation directe d'un microbe actif sur un point préparé à le recevoir : c'est le mécanisme habituel des aortites infectieuses aiguës, infectées, infectieuses-infectantes, suppurées, septiques, ulcéreuses et végétantes, qui sont fonction de microbes variés et que l'on observe, en clinique, dans le cours d'états infectieux multiples. La nature du microbe injecté a une certaine importance; c'est ainsi que le staphylocoque ne nous a donné aucun résultat.

III. Toxines. — Les toxines, employées isolément, en injections sous-cutanées ou intra-veineuses, peuvent donner naissance à des plaques d'aortite aiguë, surtout si l'aorte a été préalablement traumatisée. C'est ainsi que nous avons obtenu des lésions aortiques avec les toxines contenues dans des cultures de diphtérie (obs. IX et X), de streptocoque (obs. XI), de tuberculine (obs. XII), de choléra (obs. XIII) chauffées à 110°, à plusieurs reprises ou filtrées dans l'appareil Kitasato.

Bien plus, des lésions aortiques ont été observées, sans traumatisme préalable, à la suite d'injections de toxines comme dans les observations VIII, XI.

L'examen histologique de ces plaques d'aortite expérimentale d'origine infectieuse ou toxique montre, à ce niveau,

des lésions d'endartérite aiguë analogues à celles des plaques gélatiniformes. On observe, en outre, une infiltration embryonnaire dans la tunique externe, plus accusée au pourtour des vasa vasorum. Mais cette péri-artérite n'est pas, comme le veut Thérèse, la seule lésion anatomo-pathologique de l'aortite expérimentale.

Lorsque le microbe est fortement atténué, il peut déterminer des altérations à marche subaiguë, avec tendance évolutive vers la chronicité; mais ce processus existe surtout pour les aortites infectieuses dues à l'action des toxines. Elles peuvent aboutir à l'artério-sclérose et, si on conserve longtemps les animaux en expérience, on peut observer une transformation des cellules migratrices en éléments fixes et en cellules conjonctives. Ce travail de sclérogénèse était au maximum dans l'aorte d'un lapin soumis à plusieurs inoculations successives de streptocoques et qui avait survécu onze mois (Thérèse). Ces diverses phases de sclérogénèse existaient aussi dans quelques-unes de nos expériences et étaient surtout bien marquées sur l'aorte d'un cheval immunisé par des injections fréquentes de toxine diphtérique. Cependant ce poison microbien, provenant du bacille de Lœffler ou de certains streptocoques, peut avoir une toxicité assez forte pour produire les mêmes lésions aortiques aiguës que l'action directe d'une série de microbes atténués ou faiblement virulents. Suivant leur intensité d'action, les doses injectées, la durée de l'expérience et le nombre des inoculations, ces toxines peuvent donc reproduire les périodes intermédiaires et les transitions évolutives signalées par Cornil et Ranvier entre l'artérite aiguë et l'endartérite chronique. On s'explique ainsi l'évolution clinique de ces aortites infectieuses survenant dans le cours de la fièvre typhoïde, de fièvres éruptives, etc., et devenant le point de départ de lésions chroniques de l'aorte (Potain, Landouzy, Brouardel, Bureau, etc.

IV. Intoxications. — Cette action des toxines est comparable à celle des substances toxiques (plomb, acide urique, urate de soude, phloridzine) que nous avons administrées à nos animaux pour les mettre dans des conditions se rappro-

chant du saturnisme, de la goutte, du diabète. De même que ces états diathésiques donnent naissance à des lésions aortiques, évoluant vers la chronicité, de même, les intoxications expérimentales peuvent déterminer des plaques d'aortite analogues. Le processus seul varie : en clinique, il est surtout chronique, parce que l'intoxication est lente, souvent intermittente et de faible intensité; mais, lorsque ces substances toxiques sont données, à doses croissantes, progressives et prolongées, à des animaux, l'intensité du processus augmente : ainsi, on peut observer des plaques d'aortite, avec ou sans traumatisme préalable, chez des cobayes intoxiqués par de l'acide urique, de la céruse et de la phloridzine. Au microscope, on voit une infiltration embryonnaire dans la tunique externe, surtout au voisinage des vasa vasorum et des altérations d'endartérite au niveau des plaques jaunâtres disséminées sur la surface interne de l'aorte.

L'examen histologique de ces lésions expérimentales, déterminées par ces substances toxiques ou par les toxines, donne les mêmes résultats et permet de suivre les phases évolutives qui existent entre les lésions aiguës, subaiguës et chroniques des aortites. Ces considérations expliquent, en partie, la simultanéité des altérations aiguës et chroniques trouvées à l'autopsie de nombreux aortiques. Ces formes cliniques et anatomo-pathologiques dépendent plutôt de l'intensité du processus et de la rapidité de son évolution que d'une différence dans la nature de ces diverses lésions. Tantôt les manifestations aiguës tiennent à l'infection de lésions chroniques antérieures, elles sont alors fonction de microbes; tantôt elles sont comparables aux plaques d'endartérite expérimentale que nous avons observées à la suite d'injection de toxines ou d'absorption de substances toxiques et qui peuvent évoluer lentement, progressivement et insidieusement vers la chronicité. Du reste les ressemblances anatomo-pathologiques de ces lésions s'expliquent par les analogies qui existent entre leurs facteurs étiologiques habituels tels que les déchets organiques, les produits excrémentiels, les toxines et les substances toxiques exogènes. Chez l'homme comme chez les animaux une altération aortique antérieure

favorise et localise l'action des microbes, des toxines et des intoxications. Au point de vue expérimental, comme au point de vue clinique, chacun de ces facteurs étiologiques se prête un mutuel appui : leur combinaison explique la fréquence des aortites chroniques humaines qui ont souvent pour point de départ des maladies infectieuses (fièvre typhoïde, fièvres éruptives, impaludisme, syphilis, etc.), des états diathésiques (goutte, arthritisme, etc.) et des intoxications (alcoolisme, saturnisme, etc.). Ce sont ces diverses conditions étiologiques que nous avons réunies dans un certain nombre de ces expériences, pour nous rapprocher autant que possible de la clinique, qui nous a surtout servi de guide dans ces recherches expérimentales.

III

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA PATHOGÉNÈSE DE L'OSTÉOMYÉLITE A STAPHYLOCOQUES

Par M. le Dr **A. BINDA**, de Milan.
Assistant à l'Institut des rachitiques de Milan, dirigé par M. le professeur P. Panzeri.

LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE BERNE
M. LE PROFESSEUR A. TAVEL

L'étiologie de l'ostéomyélite a été clairement démontrée par de nombreux et intéressants travaux cliniques et expérimentaux de beaucoup d'auteurs. Il suffit de rappeler les études de Chassignac (De l'ostéomyélite *in Gaz. méd.*, Paris, 1854), de Boeckel (De la périostite phlegmoneuse *in Gaz. méd.*, Strasbourg, 1858), de Gamet (*De l'ostéomyélite spontanée, considérée dans son étiologie et sa pathogénie*, 1883), de Vogt (*Sull infiammazione acusa della ossa nel periodo della cresenza conf.*), de Volkmann (61), de Klebs (*Arch. für experiment. Pathol.*, 1873), de Lücke (*Deutsche Zeitschrift f. Chir.*, 1874), de Eberth (*Arch. Virchow*, 1875), de Rosenbach (Beiträge zur Kenntniss der Osteomyelitis (*in Deutsche Zeitschrift für Chir.*, 1877); Vorläufige Mittheilung. über die acute Osteomyelitis beim Menschen erzeugenden Microorganismen (*in Centr. f. Chir.*, 1884), de Pasteur (De l'extension de la théorie des germes à l'étiologie de quelques maladies communes *in*

Bull. Acad. méd., 1880), de Krause (Ueber einem bei der acuten infectiosen Osteomyelitis des Menschen vorkommenden Micrococcus *in Fortsch. der Med.*, 1884), de Jaboulay (Le microbe de l'ostéomyélite aiguë, *in Centralschrift für Chir.*, 1886), les recherches de Rodet (De la nature de l'ostéomyélite infectieuse *in Centralb. f. Chir.*, 1885), de Lannelongue et de Achard, le mémoire de Colzi (Sulla dell' osteomyelite causa, Firenze, 1890), la thèse de M. Bernacchi (*Archivio di Ortopedia*, 1888), les expériences relatées par Rattone et la monographie de Kocher (Zur Aetiologie der acuter Entzündungen, *in Lag. Arch.*, Bd 23), sûrement une des meilleures traitant de ce sujet; enfin les travaux d'Ackermann.

Nous savons aujourd'hui que dans les maladies infectieuses d'os l'agent étiologique peut être le bacille de la tuberculose, le staphylocoque pyogène doré ou blanc, le streptocoque, le bacille de la fièvre typhoïde, le pneumocoque de Fränkel et le colibacille.

De tous ces micro-organismes c'est le *staphylococcus aureus* qui cause le plus souvent l'inflammation aiguë des os et joue ici le rôle prépondérant dans l'infection appelée *ostéomyélite* tout court.

Il n'est donc pas étonnant que, partant de ce fait bien établi par les recherches cliniques, l'expérimentation se soit tout spécialement appliquée à fournir la preuve indiscutable de l'action pathogène de ce micro-organisme sur le système osseux, spécialement sur celui de jeunes animaux.

Mais presque tous les expérimentateurs se sont bornés à la constatation macroscopique du foyer de suppuration dont ils ont constaté la localisation soit dans le périoste, soit dans l'os même, soit dans la moelle.

Où et comment se développent ces foyers, personne ne l'a encore démontré. On ignore si c'est simplement une embolie suivie d'une thrombose rétrograde, ou si les foyers sont la conséquence d'un développement de micro-organismes extravasés dans le tissu sous-périostique, osseux ou médullaire. Tandis que d'après les travaux de Baumgarten (1888-P, *Critique de la théorie phagocytaire de Metchnikoff*), Metchnikoff (1888-E, Sur le rôle phagocytaire de cellules

géantes (*Annales de l'Institut Pasteur*), de Yersin (1888, *Annales de l'Institut Pasteur*), de Werigo (1892, *Annales de l'Institut Pasteur*), et de Borel, etc., on connaît toutes les phases du développement du tubercule expérimental; la pathogénèse de l'ostéomyélite est tout à fait ignorée.

C'est le sujet que M. le professeur Tavel nous a donné à étudier.

Dans nos expériences nous avons suivi la technique que Yersin et Werigo ont employée dans l'étude du développement du tubercule expérimental.

Nous avons employé de jeunes lapins dans la période de croissance, d'un poids de 850 à 1 200 grammes. A chacun de ces animaux nous avons injecté dans la veine auriculaire une émulsion de culture très virulente du staphylococcus p. aureus. La localisation des micro-organismes dans les tissus n'a pas été influencée artificiellement par des frictions ou des contusions, mais a été abandonnée au hasard ou plutôt aux facteurs histologiques et physiologiques qui déterminent ces localisations.

Nos recherches ont consisté à suivre pas à pas le développement du processus.

Pour cela nous avons tué les animaux à des intervalles de temps rapprochés, afin de pouvoir surprendre chaque nouveau phénomène au moment de son apparition.

Le micro-organisme que nous avons employé était le staphylococus p. aureus cultivé sur agar-agar glycériné. Pour la préparation de l'émulsion des staphylocoques que nous avons injectée aux lapins, nous avons suivi le procédé suivant :

Nous avons ajouté à une culture, sur agar en biais, de l'eau salée, stérilisée, et avec une longue aiguille de platine nous avons détaché la culture de l'agar et l'avons émulsionnée dans la solution physiologique.

Immédiatement après la mort de l'animal, soit que la mort soit survenue après l'injection, soit que nous ayons tué l'animal, nous avons procédé de suite à l'autopsie, afin qu'aucun développement *post mortem* ne vienne troubler le résultat de nos recherches; immédiatement après l'autopsie les os

ont été mis dans les liquides fixateurs ou décalcifiants où un développement ultérieur était exclu.

Dans la première série de nos expériences, après avoir tué l'animal, nous avons fait d'abord l'examen bactérioscopique du sang du cœur. Nous avons ouvert cet organe avec un couteau flambé, après avoir cautérisé sur une certaine étendue la surface du cœur où nous faisions l'ouverture.

Nous avons aussi fait des inoculations de différents points de la moelle, dans le but d'y constater d'une manière plus sûre que par l'examen microscopique la présence ou l'absence de micro-organismes.

Nous avons toujours fait des cultures en plaques sur gélatine par la méthode ordinaire du mélange ou par ensemencement en surface.

Nous avons observé soigneusement tous les organes mais n'avons étudié histologiquement que l'extrémité inférieure du fémur et l'articulation du genou, car expérimentalement et cliniquement ce sont les plus exposés à l'ostéomyélite. Dans ce but, après avoir disséqué l'extrémité épiphysaire inférieure du fémur avec à peu près la moitié de la diaphyse, nous avons scié l'os dans sa longueur, sagittalement, et l'avons mis dans la solution à décalcifier dont la composition est :

Solution concentrée d'acide picrique. . . .	1 000
Acide nitrique pur	50

Au bout de 6 jours, les os, suffisamment décalcifiés, ont été mis dans l'eau courante pendant 20 minutes, puis durcis dans l'alcool ordinaire auquel nous avons ajouté du carbonate de soude pour neutraliser le reste de la solution décalcifiante acide.

Après l'alcool ordinaire, nous les avons mis dans l'alcool absolu pendant 4 jours, puis 48 heures dans de l'huile de bergamote et enfin nous les avons inclus dans la paraffine. Nous avons procédé de même pour les autres séries ; seulement, après avoir détaché les fémurs de l'animal, au lieu de les mettre tout de suite dans le liquide décalcifiant, nous les avons mis d'abord pendant 24 heures dans une solution de sublimé corrosif à 5 p. 100, ensuite nous les

avons traités par l'alcool iodé pendant 2 jours. Avec chaque fémur nous avons fait environ une vingtaine de coupes que nous avons traitées comme suit :

1° 20 minutes dans le xylol;
2° 5 minutes dans l'alcool absolu;
3° 5 minutes dans l'alcool ordinaire;
4° 1 à 2 minutes dans de l'eau distillée;
5° 4 minutes dans la teinture d'hématoxyline;

Le fond de la coupe ainsi coloré, nous avons ensuite coloré les microbes par la méthode de Gram de la manière suivante :

6° 1 minute dans de l'eau distillée;
7° 2 minutes dans l'alcool absolu;
8° 1 minute dans la solution de violet de méthyle à l'aniline;
9° Lavage dans de l'eau d'aniline;
10° 1 minute dans la solution de Lugol;
11° Lavage avec agitation, d'abord dans l'alcool ordinaire, puis dans l'alcool absolu;
12° Clarification dans l'huile d'origan;
13° Inclusion dans le baume de Canada au xylol.

Dans les coupes colorées de cette façon on voit les microorganismes d'un violet intense se détacher très clairement sur le fond de la préparation colorée en rose lilas, les globules rouges sont jaunes et se distinguent très nettement des autres cellules, ce qui facilite beaucoup la recherche dans les vaisseaux.

Pour toute la technique de la décalcification et de la coloration du fond de la préparation, nous nous sommes aidés de la haute expérience et des précieux conseils de M. le professeur Langhans.

C'est basé sur l'examen minutieux des ces coupes que nous donnons la description des phénomènes observés, dont nous illustrons quelques-uns des plus intéressants par des figures reproduites d'après des photographies ou des dessins faits à la chambre claire par M. le professeur Tavel.

EXPÉRIENCES

PREMIÈRE SÉRIE

A chaque lapin de cette série il a été injecté dans la veine auriculaire 4 cc. d'une émulsion de staphylocoques que nous avons retirés d'un panaris. Nous l'avons ensemencé en surface sur agar-agar glycériné et tenu dans l'étuve à 37° pendant 2 jours.

Le 1er lapin, du poids de 8 hectog. et demi, a été tué un quart d'heure après l'injection. Rien d'anormal à l'examen microscopique. Après l'examen bactérioscopique du sang et de la moelle des os, il s'est développé de nombreuses colonies de staphylocoques. A l'examen microscopique de l'extrémité inférieure des deux fémurs nous n'avons rien trouvé d'anormal.

Nous n'avons pas réussi à démontrer la présence des micro-organismes dans le tissu osseux.

Le 2e lapin, du poids de 8 hectog. et demi, a été tué une demi-heure après l'injection. Les recherches bactériologiques ont eu le même résultat. De même pour le 3e *lapin*, du poids de 9 hectog. et demi, tué une heure après l'injection.

Le 4e lapin, du poids de 8 hectog. et demi, a été tué deux jours après l'injection. Staphylocoques dans le sang et dans la moelle. La moelle de l'extrémité épiphysaire était d'un rouge brun. A l'examen microscopique nous avons trouvé ici et là, dans la moelle, quelques micro-organismes isolés, de même dans les canaux d'Hawers, dans les petits vaisseaux, une partie englobée dans les globules blancs, une partie libre en dehors des cellules. Les staphylocoques à ce stade-là sont toutefois encore rares et très difficiles à trouver, n'étant en général que sous forme de diplocoques.

On n'observe encore aucune modification histologique appréciable.

Le 5e lapin, du poids de 8 hectog. et demi, a été tué six heures après l'injection. Staphylocoques dans le sang et dans la moelle. Les staphylocoques commençant à proliférer, on ne les observe plus seulement par deux comme dans le stade précédent, mais par petits groupes de 20 à 50 exemplaires. Ils ont été trouvés surtout dans les environs de la ligne épiphysaire, soit du côté épiphysaire, soit du côté diaphysaire de cette ligne. Nous les avons toujours observés dans les capillaires, mais en quelques endroits on voyait le groupe en multiplication s'infiltrer entre les cellules endothéliales dans la paroi du vaisseau.

Le 6e lapin, du poids de 9 hectog. un quart, mort douze heures après l'injection. Staphylocoques dans le sang et dans la moelle. Les modifications histologiques à ce moment-là ne sont encore que peu appréciables dans le tissu osseux, le périoste et la moelle.

A de rares endroits on voit de petits capillaires dans les canaux d'Hawers, dans la diaphyse et aussi tout près de la ligne épiphysaire, qui sont bourrés de staphylocoques. Les cellules endothéliales des vais-

seaux paraissent par endroits gonflées, mais on n'observe pas d'autres altérations dans le tissu osseux lui-même.

Nous n'avons pas trouvé de foyers dans la moelle. On n'observe encore aucun staphylocoque dans les gros vaisseaux. Nous n'avons pas non plus pu observer les foyers extra-vasculaires, accompagnant les foyer intra-vasculaires ou bien isolés.

Le 7e *lapin*, du poids de 1 kg. 100, mort quinze heures après l'injection. Staphylocoques dans le sang et dans la moelle. Dans ce cas-ci les lésions sont plus avancées que dans le lapin 6, mais bien que le lapin soit mort quinze heures après l'injection, elles sont plus avancées que dans le lapin 8, tué vingt-quatre heures après l'injection.

On observe la thrombose rétrograde de la corticale, que nous décrivons dans le lapin 8.

Les foyers périostiques et sous-périostiques coïncident également avec la thrombose bactérienne du vaisseau superficiel. On ne rencontre pas ici des foyers médullaires étendus comme chez le lapin 8. Les foyers les plus intéressants sont ici les foyers épiphysaires. Dans quelques préparations on ne voit qu'un vaisseau thrombosé, soit dans le cartilage épiphysaire, soit dans les parties adjacentes à l'épiphyse. A un endroit nous avons même pu suivre la thrombose à travers la ligne épiphysaire. Dans une préparation les staphylocoques avaient fait irruption dans les colonnes du cartilage épiphysaire, soit dans la partie cartilagineuse, soit dans la partie déjà ossifiée.

Le 8e *lapin*, du poids de 1 kg. 500 a été tué vingt-quatre heures après l'injection. Staphylocoques dans la moelle et dans le sang.

Ici les modifications sont déjà plus avancées. On peut voir par endroits des thromboses s'étendant sur une étendue de plusieurs millimètres, jusqu'à 1 centimètre dans la corticale, le long de la diaphyse. Dans beaucoup d'endroits le vaisseau est tellement bourré de microorganismes quela forme et les contours des vaisseaux sont dessinés en bleu et visibles déjà à la loupe. Les gros vaisseaux sont également thrombosés à beaucoup d'endroits et infiltrés de microbes. On observe ici déjà la thrombose rétrograde. On observe également déjà des lésions histologiques importantes :

1° Des foyers périostiques localisés soit le long de la diaphyse, soit à l'insertion de la capsule près de l'épiphyse. Ces foyers sont localisés tant à la couche externe du périoste qu'entre le périoste et l'os de la diaphyse. Dans quelques-uns des foyers sous-périostiques on observe dans le tissu osseux la thrombose d'un vaisseau plus ou moins gros bourré aussi de staphylocoques. Cette thrombose on ne la voit pas dans tous les cas. Nous n'avons pas encore observé dans ce moment des foyers épiphysaires étendus. Tous les foyers du périoste montrent une forte infiltration de leucocytes mono et multi-nucléaires.

2° Des thromboses de gros vaisseaux qui sont littéralement obstrués par des staphylocoques.

3° Dans la moelle et la spongieuse de la paraphyse, on trouve également dans les lacunes vasculaires des thromboses de staphylocoques déjà assez étendues, spécialement tout près de la ligne épiphysaire. Là les staphylocoques ont déjà fait irruption dans le tissu médullaire lui-même. Plus loin de la ligne épiphysaire, dans la partie spongieuse de la paraphyse, on ne rencontre pas de thromboses des vaisseaux, mais par endroits on voit des groupes de staphylocoques qui ont fait irruption dans les tissus extra-vasculaires.

Les résultats de notre première série furent :

1° Dans tous les lapins nous avons trouvé à l'examen bactériologique la présence du staphylocoque dans le sang et dans la moelle des os.

2° Nous avons compté les colonies qui se sont développées dans le sang ensemencé sur gélatine. Nous avons trouvé que dans les cinq premiers lapins le nombre des colonies diminuait à mesure que le temps qui séparait le moment de l'injection de celui de la mort augmentait et que dans les trois derniers, dont deux sont morts spontanément, les colonies ont été très nombreuses, signe que les micro-organismes se multipliaient dans le sang.

Nous avons ensemencé chaque plaque avec deux anses de platine.

Nous transcrivons ici un tableau de la numération de l'examen des plaques ensemencées avec le sang pris du cœur :

1er lapin :	colonies.	....	88
2e	—	—	67
3e	—	—	46
4e	—	—	44
5e	—	—	37
6e	—	—	90
6e	—	—	105
7e	—	—	83

3° Les altérations osseuses intéressant notre travail seront résumées avec les résultats de la seconde série d'expériences.

SECONDE SÉRIE

Dans cette seconde série nous avons injecté à chaque lapin un quart de cc. d'une émulsion de staphylocques pris d'une ostéomyélite et cultivés sur agar glycériné.

Le 1er lapin, du poids de 675 grammes, a été tué quarante-huit heures après l'injection. Examen bactériologique négatif pour le sang, positif pour la moelle du fémur droit.

La moelle de l'extrémité épiphysaire de ce fémur était très rouge, l'épiphyse légèrement rosée.

Le cartilage épiphysaire était marqué par une ligne rouge vif, facilement visible, même à travers le périoste.

A l'examen microscopique on observe dans la moelle juxta-épiphysaire une légère tache hémorrhagique, entourée d'une zone d'infiltration de cellules rondes. Les vaisseaux artériels et veineux sont dilatés, pleins de sang. Dans les canaux d'Hawers et dans les espaces médullaires on observe de nombreuses cellules rondes, semblables à des globules blancs. Nonobstant que l'examen bactérioscopique de la moelle de ce fémur ait été positif, nous n'avons néanmoins pas réussi à démontrer la présence de micro-organismes avec la méthode de Gram.

Le 2e *lapin*, du poids de 1 kg. 500, a été tué trois jours après l'injection. Examen bactériologique du sang négatif. Macroscopiquement la moelle de la grande cavité du fémur droit ne présente pas d'altération ; celle de l'épiphyse présente une teinte rose brun.

L'examen bactériologique de cette moelle était positif. Ici aussi la ligne épiphysaire était marquée d'une ligne rouge vif. La synoviale de l'articulation du genou est injectée et contient un peu de sérum. L'examen microscopique montre à la région justa-épiphysaire plusieurs hémorrhagies avec les caractères de la précédente. Les mêmes altérations, mais plus prononcées, aux canaux d'Hawers et aux vaisseaux. Il n'y a néanmoins pas de foyers microbiens.

3e *lapin*, 1 kg. 500. Pendant toute la journée, après l'injection, il a refusé la nourriture et fut tué ce jour même. Examen bactérioscopique du sang négatif, positif pour la moelle des deux fémurs. Macroscopiquement on observe l'extrême épiphysaire des deux fémurs légèrement rosée. Ici aussi la ligne épiphysaire était marquée par une ligne rouge vif. Dans cette région on observe le périoste fortement injecté, davantage à gauche qu'à droite. A gauche de légères taches hémorrhagiques sous-périostiques. La sérosité synoviale des deux articulations du genou était augmentée surtout à gauche, où il y a un contenu louche, qui, ensemencé sur la gélatine, donne un grand développement de staphylocoques. La couleur de la moelle n'a pas le rouge caractéristique de la moelle du jeune lapin, mais elle est plus pâle, avec quelques taches d'un gris jaunâtre, surtout à l'extrémité inférieure des deux fémurs.

A l'examen microscopique on observe une infiltration cellulaire diffuse dans toute l'extrémité inférieure du fémur, plus spécialement dans le tissu juxta-épiphysaire. Quelquefois ces cellules embryonnaires sont accumulées jusqu'à remplir les petites lacunes des tissus spongieux.

L'infiltration augmente lorsque nous approchons de la ligne épiphysaire. Ici les cellules rondes forment de vraies infiltrations locales, si denses et si bien délimitées qu'elles sont visibles à la loupe. Parmi ces infiltrations on trouve des amas de 4, 5 staphylocoques libres. A un plus fort grossissement on voit que ces taches sont formées par une agglomération épaisse de cellules embryonnaires, mélangées de globules rouges. Aucune thrombose, aucun foyer étendu. Vu l'âge déjà

avancé du lapin, il est probable que le développement des foyers a été considérablement ralenti.

4° *lapin*, du poids de 1 kg. 400, tué le 5° jour après l'injection. Pendant quatre jours le lapin s'est bien porté ; le 5° jour il a peu mangé, il était très abattu ; en marchant on observait qu'il ne posait pas complètement l'extrémité postérieure droite, qu'elle était tuméfiée et semblait douloureuse à la pression, au voisinage de l'articulation du genou.

Examen bactérioscopique du sang négatif ; celui de la moelle de l'extrémité épiphysaire du fémur droit, positif. La synoviale de l'articulation du genou droit est injectée, à l'incision il s'en écoule un liquide très abondant, épais, visqueux, blanchâtre trouble. Ce liquide ensemencé sur la gélatine a donné un développement de nombreuses colonies de staphylocoques.

Le périoste de la région juxta-épiphysaire était fortement injecté et se laissait facilement détacher de l'os. Dans des coupes sagittales du fémur on observe la moelle de l'épiphyse inférieure fortement rosée avec deux taches d'un gris jaune pâle. Une de ces taches, située dans l'épicondyle externe, a donné à l'examen bactérioscopique un développement très nombreux de staphylocoques.

On observe en outre une inflammation générale du tissu osseux. Les cellules médullaires sont serrées et forment ici et là des amas compacts.

Les canaux vasculaires et les alvéoles du tissu spongieux sont remplis d'une masse de cellules embryonnaires. Vers l'épicondyle externe et près de la ligne épiphysaire on observe un petit abcès rempli de microorganismes. Dans quelques coupes on voit aussi que l'abcès a déjà perforé la ligne épiphysaire et envahi l'épiphyse. La où l'abcès a perforé la ligne épiphysaire on voit les colonnes des cellules cartilagineuses adjacentes écartées, déprimées latéralement et arquées à droite et à gauche. Celles qui bordent immédiatement l'abcès sont presque détruites.

5° *lapin*, du poids de 1 kg, 150, mort le matin du sixième jour après l'injection, autopsié à neuf heures du matin le même jour. Déjà pendant le cinquième jour et une partie du quatrième l'animal a refusé la nourriture ; il avait une respiration fréquente, les yeux ternes et de la diarrhée. A la palpation de la partie inférieure du fémur droit, il criait. L'articulation du genou droit était un peu tuméfiée.

L'examen bactérioscopique du sang est négatif ; comme pour les autres animaux nous omettons ici la description de l'altération des autres organes, altération déjà décrite par de nombreux auteurs qui ont travaillé sur ce sujet. L'examen bactérioscopique de la moelle de l'extrémité inférieure des deux fémurs est positif. L'articulation du genou droit, plus grosse que de l'autre côté, est remplie d'une sérosité puriforme, qui, ensemencée sur gélatine, a donné un développement de colonies de staphylocoques. La synoviale était injectée et épaissie.

Près de l'épicondyle externe, dans le tissu osseux, il se trouve un petit abcès, de la grosseur d'un grain de millet, communiquant avec l'articulation. Le cartilage de cette articulation a perdu sa transparence. Le périoste, principalement celui de l'extrémité épiphysaire, était injecté de taches hémorrhagiques. Dans les coupes sagittales du fémur on observe macroscopiquement les altérations trouvées dans le quatrième lapin, mais à un degré plus avancé. Le cartilage de la ligne épiphysaire semble avoir augmenté d'épaisseur, principalement vers la partie externe, près de là où nous avons trouvé l'abcès.

Examen microscopique. — Nous trouvons une épiphysiolysis à peu près complète; le processus a rongé presque la moitié de la ligne épiphysaire et a envahi aussi l'épiphyse.

Ici le cartilage épiphysaire était diminué d'épaisseur. L'épiphysaire est localisée à l'union du cartilage épiphysaire et de l'épiphyse, ou bien dans les couches superficielles de ce cartilage, ce que l'on reconnaît à l'infiltration microbienne dans la partie où l'épiphyse n'est pas encore détachée et où le cartilage n'est pas encore atrophié ou détruit comme dans la partie épiphysiolisée. On voit dans la moelle, près de la corticale, des foyers bien délimités, visibles à la loupe ; le tissu est formé par un amas de cellules embryonnaires et de leucocytes, parmi lesquels on voit des staphylocoques par petits groupes. Ces foyers, vus à la loupe, rappellent des tubercules.

Le processus destructif de l'abcès que nous avons trouvé à l'épicondyle externe s'étend le long de la moitié du cartilage épiphysaire et détache presque complètement l'extrémité épiphysaire de la diaphyse. Nous trouvons ici des staphylocoques très nombreux qui ont envahi aussi les cellules cartilagineuses. Le cartilage était infiltré.

Dans la moelle de la partie épiphysaire, dont la consistance est variable, nous trouvons les mêmes agglomérations de cellules embryonnaires que nous avons vues dans les coupes des autres lapins, mais avec des processus régressifs et de nombreux groupes de micro-organismes. Beaucoup de vaisseaux et de canaux d'Hawers sont thrombosés par des staphylocoques.

On voit ces foyers du reste aussi en dehors de la portion spongieuse sous-jacente à la corticale, particulièrement non loin de l'épiphyse. On voit aussi ici des foyers médullaires épiphysaires très bien délimités, tels que nous les avons décrits dans le lapin précédent.

L'interprétation des faits que nous venons d'exposer nous conduit à d'intéressantes conclusions sur le point de pathologie que nous nous sommes proposé d'élucider. Avant tout nous notons le rôle important que joue le système sanguin dans le processus ostéomyélitique. Il ne nous a pas été possible de démontrer microscopiquement la présence et les rapports

IV

DU CANCER MUSCULAIRE LISSE EN GÉNÉRAL

ET DE CELUI DE L'UTÉRUS EN PARTICULIER

PAR MM.

J. PAVIOT et **L. BÉRARD**

Ex-interne des hôpitaux de Lyon
Préparateur du laboratoire d'anatomie pathologique.

Ex-interne des hôpitaux de Lyon
Prosecteur à la Faculté.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET DE LA CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS)

(*Suite et fin*).

IV. — OBSERVATIONS

Une dernière parenthèse avant d'entrer dans le détail des observations, que nous avons choisies le plus typiques pour arriver à notre démonstration. Cinq des cas qui vont suivre ont été recueillis par l'un de nous dans la clinique de M. le professeur Fochier, un sixième nous a été communiqué par M. le professeur R. Tripier, il provenait de la clinique de Léon Tripier. Ce dernier est d'un grand intérêt histologique à cause de l'aspect particulier et de la prétendue dégénérescence colloïde du néoplasme; les premiers, moins exceptionnels, sont néanmoins très démonstratifs pour ce qui s'observe le plus ordinairement dans ces cas de dégénérescence myxoïde ou pseudokystique.

Nos pièces, pour l'examen histologique, ont été recueillies dans les meilleures conditions possibles, c'est-à-dire de suite après l'opération. Nous avons toujours pris autant de

fragments qu'il y avait de points macroscopiquement différents. Constamment des colorations ont été faites à l'éosine hématoxylique et au picro-carmin. D'une façon générale, les coupes colorées au picro-carmin ont toujours été plus instructives, mais surtout pour mettre en vue le fuseau musculaire des cellules fusiformes dès qu'il apparaît autour du noyau; l'éosine colore bien moins nettement et d'une façon peu différente du protoplasma la substance musculaire, tandis que le carmin lui donne sa teinte rouge brique ou rouge acajou, qui la met en évidence bien plus vivement. Les fragments, inclus à la paraffine, nous ont donné des coupes offrant la minceur désirable pour une étude en somme fine et délicate.

Constatons de suite que notre point de repère, la fibre-cellule avec son fuseau musculaire strié en long, ne nous a jamais fait défaut. C'est-à-dire que par des transitions insensibles, l'œil le moins exercé, dans les préparations au picro-carmin, établissait nécessairement la filiation entre les cellures fusiformes et la fibre-cellule bien constituée [1].

Observation I. — F..., Marie, cinquante-trois ans, entre dans le service de M. le professeur Fochier, le 25 novembre 1895. Rien à relever dans les antécédents héréditaires, enfance débile : tumeur blanche du genou à dix ans, guérie avec ankylose. Menstruation à quinze ans, régulière, toujours un peu douloureuse cependant. Pas de grossesse. Ménopause il y a quatre ans.

L'affection actuelle a débuté approximativement il y a dix-huit ans; par des pertes blanches, par une augmentation d'abondance d'écoulement menstruel et par une sensation de pesanteur progressive dans le bas-ventre. Il y a quatorze ans, M. Fochier voit pour la première fois la malade et constate la présence d'un fibrome utérin du volume d'une tête de fœtus : les troubles fonctionnels étant assez peu marqués à ce moment, la malade ne réclame pas d'intervention et suit un trai-

1. Le carmin a une autre supériorité sur l'éosine hématoxylique, c'est dans l'étude des portions myxoïdes ou colloïdes, car les fibrilles déliées des pseudokystes sont plus visibles, mais surtout l'acide picrique nous a mis en vue la substance granuleuse, fine, qui occupe parfois ces espaces myxoïdes, tandis qu'elle reste souvent invisible par les autres colorants.

Si bien que sans nier l'avantage de multiplier les colorations, nous déclarons hautement que, pour l'étude particulière que nous avons entreprise, le picro-carmin nous a donné des élections histochimiques toujours beaucoup plus suggestives.

tement médical (ergotine en potions et en injections sous-cutanées) qui reste sans effet. La tumeur grossit progressivement pour atteindre enfin les dimensions que l'on trouve aujourd'hui ; mais la malade insiste bien sur ce point que *c'est surtout depuis sept à huit mois* que le ventre est beaucoup plus gros, plus tendu, plus pesant et qu'elle ressent des tiraillements plus forts dans les lombes.

Les hémorrhagies et les pertes blanches avaient atteint leur maximum il y a huit ans; puis elles avaient diminué pour disparaître presque complètement à la ménopause, il y quatre ans, sans que la tumeur diminuât cependant. Depuis sept mois, les métrorrhagies sont revenues, assez intenses pour inquiéter la malade, qui pourtant n'est pas actuellement très anémiée.

Diverses complications sont survenues au cours de cette évolution : il y a dix ans, coliques néphrétiques à gauche, puis phlébite variqueuse de la jambe droite, sans suites fâcheuses d'ailleurs. L'année dernière apparurent des douleurs à type névralgique dans le membre inférieur gauche; ces douleurs sont plus vives depuis un mois et empêchent la malade de conserver le décubitus latéral gauche. Enfin, depuis six mois, la malade accuse une oppression qui la gêne dans les moindres mouvements et qui s'accompagne souvent d'étourdissements et de maux de tête. La miction est facile, régulière; les urines claires et en quantité normale, mais elles contiennent beaucoup d'albumine. La région rénale n'est pas spécialement douloureuse. Depuis quelques mois surtout, constipation opiniâtre; auscultation du cœur : bruit de galop, rythme régulier, battements un peu sourds.

A l'examen, le ventre se présente distendu, surtout en avant, en dôme, énorme ; les flancs restent néanmoins étalés.

A la palpation on perçoit une tumeur à contours assez réguliers et arrondis, sans lobe saillant ; le point culminant arrive à trente-cinq cm. au-dessus du pubis. Pas de masse aberrante ou distincte dans les flancs. La consistance est dure, on peut en mobiliser la masse facilement dans l'abdomen, où elle donne l'impression d'un utérus gravide à terme.

Matité à la percussion des régions élevées voisines de la ligne blanche, puis sonorité en se rapprochant de la périphérie ; et enfin dans les flancs la matité reparaît, variant de distribution avec les déplacements de la malade, comme s'il y avait un peu d'ascite.

Au toucher, le col se présente très haut, mou, de volume normal, dévié en avant.

Les culs-de-sac vaginaux sont déplissés, souples.

Diagnostic : *fibromyome utérin en voie de transformation.*

Opération. — Le 27 *novembre*, laparotomie sur le lit de Trendelenburg : la malade est placée d'abord dans la situation horizontale, puis mise en position déclive seulement après la luxation de la tumeur hors de l'abdomen de façon à éviter les dangers possibles de compression des

organes thoraciques par le néoplasme. La tumeur, très grosse, une fois luxée, est saisie et suspendue par la pince-fourchette Reverdin, manœuvre qui facilite considérablement la ligature des ligaments larges. Amputation supravaginale de l'utérus, broches, pédicule externe. Suture à trois plans.

La tumeur enlevée pèse 5 kg. 750. Elle a l'aspect extérieur et la consistance d'un fibromyome. Complètement encapsulée dans une mince coque (un centim.) de tissu utérin à peu près normal macroscopiquement, elle semble avoir pris naissance dans la paroi postérieure de l'utérus.

A la coupe, pas de points kystiques, mais sur la surface de section, à côté de zones ayant la couleur et la consistance habituelles des fibromes, on voit des noyaux plus mous, de teinte blanc jaunâtre, infiltrant irrégulièrement la tumeur et ressemblant beaucoup plus à du « myxosarcome » qu'à toute autre tumeur. La présence de ces noyaux explique le développement rapide pris par la tumeur depuis quelques mois.

Les suites de l'opération ont été simples : pas de température, premier pansement au bout de onze jours. On trouve les broches et le pédicule séparés des tissus vivants et libres dans le pansement. Ablation des fils.

Soins consécutifs encore pendant un mois et demi à cause de l'albuminurie qui subsiste. Quand la malade quitte l'hôpital, la plaie est totalement cicatrisée, même au niveau du pédicule.

Revue le 20 avril 1896, elle est en parfait état de santé, n'accuse aucun trouble du côté des organes génitaux et le toucher ne révèle rien d'anormal. Pourtant il y a encore une quantité notable d'albumine dans les urines : le régime lacté mitigé est continué.

Le 15 avril 1897, la malade s'est présentée à la Charité, sur demande par lettre, pour y être examinée. Au toucher, M. Fochier a trouvé le fond du vagin occupé par un petit moignon souple représentant le col, facilement mobilisable. Aucune masse anormale dans les culs-de-sac qui sont parfaitement indolores.

État général satisfaisant, bien que la malade ait conservé des quantités notables d'albumine dans les urines.

Examen histologique. — Fragments recueillis. — *a*) Fragment ayant l'aspect habituel nacré et la consistance du fibromyome bénin.

b) Fragment ayant à son centre une masse blanche plus molle, que l'on pourrait regarder comme dégénérée ou mortifiée.

c) Fragment pris dans un point de l'utérus de couleur et de consistance normales, formant la coque.

Coloration au picrocarmin. — *a*) Ce fragment est constitué par des fibres cellules complètement formées, ayant leur fuseau musculaire parfaitement développé. Elles sont distribuées en traînées, rarement en îlots volumineux : îlots et traînées sont plongés dans une substance

tantôt rose, tantôt incolore. Rose, elle contient quelques rares noyaux vigoureusement teintés en rouge ; incolore, elle est fibrillée, les noyaux y sont beaucoup plus rares. En somme, n'était le développement exagéré de ce stroma, le fragment aurait la constitution d'un fibromyome bénin.

Notons un développement tout à fait exceptionnel de la tunique musculaire des artères. Sur certaines d'entre elles, cette tunique musculaire présente des faisceaux de fibres saillants en dehors d'elle, formant comme des bourgeons émanés de cette tunique. Il est impossible de ne pas rattacher aux vaisseaux cette formation, mais il faut bien remarquer qu'*une zone épaisse conjonctive rose en sépare le reste de la tumeur*. D'ailleurs, on peut trouver dans le même fragment des artères dont la tunique musculaire est incontestablement épaissie, mais ne présente pas cette hypertrophie bourgeonnante, et qui de plus sont toujours isolées par la même atmosphère conjonctive dans laquelle en somme fibres-cellules de la tumeur, artères à musculaire hyperplasiée semblent coulées.

Nous notons que l'endartère sur plusieurs de ces vaisseaux est épaissie, et d'ordinaire sur un ou deux points seulement de sa circonférence.

b) (Fragment à centre blanc et mou). Recueilli surtout pour l'étude de son îlot central à aspect mortifié ou dégénéré. Il offre à la périphérie, exactement la même constitution que le précédent, avec cette nuance cependant que l'on trouve interposé entre les traînées ou îlots de fibres musculaires lisses des files de cellules jeunes à noyaux fusiformes, sans fuseau musculaire, plongées dans le tissu anhiste et incolore qui en constitue le stroma. La masse centrale sur la coupe est circulaire. Il apparaît comme une nappe colorée uniformément en rose, séparée du reste de la tumeur par un tissu lamelleux rose aussi, mais riche en cellules réduites à leur noyau fusiforme. Les lamelles de ce tissu sont lâches et apparaissent comme des ponts jetés entre la tumeur et l'îlot central ; entre ces lamelles passent d'assez nombreux vaisseaux, fentes sanguines plutôt, où l'on distingue à peine un endothélium. Si l'on cherche avec un fort grossissement à déterminer la constitution de cet îlot central, on voit que, sauf à la périphérie où quelque rares noyaux fusiformes le pénètrent, il ne présente qu'une substance à peine colorée, décrivant de légers tourbillons, sans un vaisseau dans toute son étendue ; à la périphérie, les rares noyaux que l'on y voit paraissent dépourvus de toute atmosphère protoplasmique.

La première idée qui vient à l'esprit est qu'il s'agit là d'une masse qui est de même nature que le tissu séparant tous les éléments musculaires de la tumeur, tissu dans lequel les fibres-cellules n'auraient pas encore pénétré. Toutefois nous ne voulons pas donner là autre chose qu'une interprétation isolée : d'autres faits ou d'autres coupes en fourniront la clef. Il est tout au moins certain que l'on n'a pas affaire à

une portion mortifiée, car des noyaux vigoureusement colorés se voient à la périphérie de cette formation. Peut-être pourrait-il s'agir d'une grosse hémorrhagie dont nous ne trouverions là qu'un caillot à organisation commençante vers la périphérie; pourtant, centre et périphérie, abstraction faite de quelques cellules, ont une constitution parfaitement homogène.

c) (Coque d'apparence normale.) Une fois de plus, nous constatons sur cette coque de la tumeur (que l'on pouvait macroscopiquement regarder comme saine, comme un vestige du muscle utérin hypertrophié et distendu) que l'on est en présence d'un tissu en pleine évolution néoplasique. En effet, les minces traînées et les petits îlots tourbillonnants coupés en long ou en travers de fibres-cellules nettement musculaires sont divisés et subdivisés en trousseaux grêles par la même substance incolore, dans laquelle sont des lignes de petites cellules rondes ou fusiformes réduites à leur noyau coloré en rouge vif.

Les vaisseaux que l'on y rencontre présentent une hypertrophie gigantesque de leur tunique musculaire (qui est d'ailleurs parfaitement adulte, et toujours séparée du reste de la tumeur par l'anneau rose de la substance du stroma.

Immédiatement sous le péritoine, il n'existe pas de fibre musculaire lisse, mais un tissu formé par de gros trousseaux conjonctifs, quelques fibres élastiques, dans lequel les vaisseaux réduits à l'état de capillaires sont très abondants et injectés.

Au toucher, le col est trouvé peu élevé, peu volumineux, entr'ouvert, appliqué contre le pubis. L'hystéromètre, introduit difficilement, est bientôt arrêté par une masse qui proémine dans la cavité.

La vessie distendue remonte à trois travers de doigt au-dessus du pubis; le rectum est aplati contre le sacrum.

Quantité des urines normale; pas d'albuminurie. Pas d'autre tare organique.

La laparotomie, décidée par M. le professeur Fochier, est pratiquée par lui le 16 décembre 1895. Lit de Trendelenburg. Une très longue incision découvre la tumeur qui est reliée à la paroi autour de l'ombilic, dans une zone à péritoine notablement épaissi. Ces adhérences libérées au doigt, la tumeur est luxée facilement et maintenue à l'aide de la pince de Reverdin. Collerette péritonéale antérieure incomplète pour protéger la vessie très remontée. Pédicule externe. Broches.

En même temps que l'utérus, on enlève un gros ovaire droit en dégénérescence calcaire, qui s'est présenté dans la plaie au moment de la bascule sur le lit de Trendelenburg. Suture à trois plans.

Opération simple : la malade n'a presque pas perdu de sang. Premier pansement au 12e jour; guérison au bout d'un mois.

La malade revue régulièrement pendant huit mois tous les quinze jours a guéri sans incidents et repris un état général très bon. A la dernière visite au mois d'octobre 1896, aucune récidive.

La tumeur a l'aspect extérieur d'un fibrome avec un ou deux noyaux adventices. Poids : 4 kg. 750. Elle s'est développée aux dépens de la paroi antérieure de l'utérus et limite, avec la paroi postérieure distendue, une grande cavité aplatie dont la muqueuse présente des lésions d'endométrite fongueuse, trop légères pour expliquer les formidables hémorrhagies récentes. La raison de celles-ci est donnée par l'aspect de la coupe du néoplasme lui-même. Au-dessous d'une coque de un à deux centimètres de tissu fibro-musculaire avec des points de dégénérescence calcaire, le bistouri entre dans une masse rouge livide, mollasse et spongieuse qui forme tout le noyau du néoplasme ; la surface de cette masse confine à la muqueuse. Il s'agit donc à peu près certainement d'une évolution maligne secondaire d'un fibromyome primitivement bénin. Pourtant on ne relève ni dans le péritoine, ni dans aucun autre organe de trace de généralisation.

Obs. II. — F..., soixante-six ans, habitant à Oullins, entre à la Charité en novembre 1896 dans le service de M. le docteur Fochier.

Réglée normalement jusqu'à l'âge de quarante ans, la malade a eu plusieurs couches normales. L'affection actuelle semble remonter à cet âge : elle a débuté par des hémorrhagies qui apparurent spontanément en dehors de tout autre symptôme, et précédant de plusieurs années les autres signes d'une tumeur utérine. Cette tumeur fut constatée seulement cinq ans plus tard par la malade (il y a vingt ans). Un médecin consulté alors, considérant l'approche de la ménopause et le peu d'abondance des pertes sanguines qui n'empêchaient pas la malade de se livrer à des occupations pénibles, ne conseilla pas d'opération.

Depuis, la tumeur a augmenté progressivement de volume, jusqu'à l'âge de cinquante-cinq ans. Et à ce moment, bien qu'il n'y eût aucune probabilité de ménopause, les hémorrhagies se continuant comme par le passé, le néoplasme sembla rester stationnaire ; il avait le volume à peu près d'un utérus à huit mois de grossesse.

L'an dernier, brusquement les hémorrhagies augmentent de fréquence et de quantité, et il semble à la malade que son ventre grossit encore.

Les seuls troubles fonctionnels qu'elle observe cependant se bornent à de la dyspnée avec envies fréquentes d'uriner, et à une constipation habituelle cédant facilement aux lavements.

Les accidents qui la décident à réclamer une intervention remontent à un mois environ. Depuis ce moment, des hémorrhagies presque continuelles et très fortes obligent la malade à garder le lit pendant plusieurs jours consécutifs. Elle se présente à l'hôpital très anémiée, bien que l'état général reste encore satisfaisant.

Examen. — L'utérus a le volume d'une grossesse à terme, avec une consistance uniformément dure, avec deux ou trois petits noyaux

proéminents enclavés dans la masse. Il est mobile sous la paroi, sauf dans une zone de dix centimètres environ autour de l'ombilic. Pas de matité dans les flancs; aucun signe d'ascite. Vers la fosse iliaque gauche s'étend un cordon douloureux parti de la tumeur et très perceptible à travers la paroi : c'est probablement le ligament large.

Examen histologique. — Fragments recueillis. — *a*) Point le plus rouge et le plus mou.

b) Fragment encore rouge et déjà plus dur.

c) Fragment blanc rosé, plus périphérique.

d) Fragment dur, peu vasculaire, tout à fait périphérique.

Coloration au picrocarmin et à l'éosine hématoxylique.

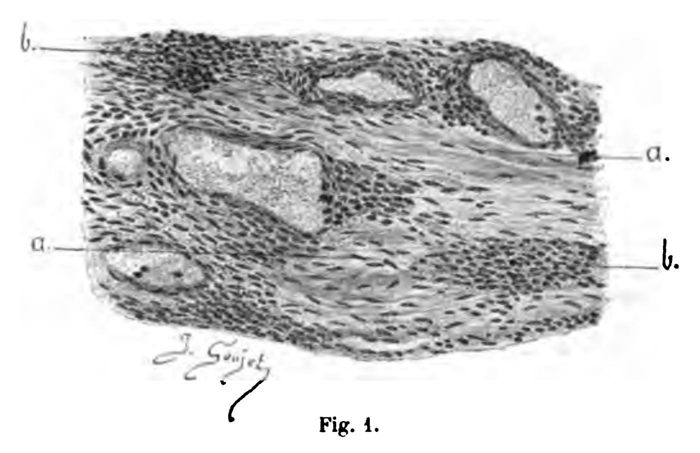


Fig. 1.

(Dessinée d'après le fragment *a* de l'observation II.)

Point de la tumeur plus rouge et plus dur que celui dessiné dans la figure 2. Les vaisseaux sont plus abondants et très larges. Le tissu myxoïde et granuleux et les traînées de la substance rose homogène ont presque complètement disparu.

a) Cellules musculaires lisses adultes, allongées entre les vestiges de la substance rose homogène.

b) Petites cellules dont la différenciation en éléments musculaires n'est pas encore faite, au moins au centre des îlots dont la périphérie au contraire se transforme insensiblement en fibres-cellules.

Fragment a. — Les coupes de ce fragment offrent de très nombreuses sections de vaisseaux en long et en travers, qui ont pour la plupart une constitution embryonnaire : les plus volumineux possèdent bien quelques fibres musculaires disséminées, et non en couche continue, en dehors de leur endothélium. Mais la plupart ont leurs parois réduites à un endothélium facile à retrouver, car ils ont tous été fixés gorgés de sang, et à une adventice dense, épaisse, formant une véritable membrane qui apparaît colorée en rouge vif.

Aucun, même parmi les plus volumineux, ne présente trace d'éléments élastiques.

Le reste de la coupe est formé par des bandes d'un tissu qui se colore en rose clair par le carmin ; et on voit dans ce tissu une infinité de traînées minces constituées par des fibres-cellules adultes dont la substance musculaire, colorée en rouge acajou, produit l'étrange effet d'une tumeur où le stroma serait musculaire lisse et le contenu des alvéoles conjonctif. Il faut noter cependant que nous n'avons pas là un tissu conjonctif adulte, que c'est plutôt une substance colorée en rose sans fibrillation, et avec cellules fixes très rares. D'ailleurs, il est d'autres



Fig. 2.

(Dessinée d'après une des préparations de l'observation II.)

Destinée à montrer l'apparition des cellules musculaires lisses dans un tissu fibro-myxomateux.

a) Tissu granuleux fondamental dans lequel apparaît une substance homogène (*b*) colorée en rose par le carmin, sans fibrillation ni cellules fixes.
c) Fibres-cellules rares.

points de la tumeur où ce tissu conjonctif prend un aspect myxoïde et plus fibrillé : là, les fibres musculaires lisses sont déjà apparues en traînées, mais la substance rose ne s'est pas insinuée entre elles.

Fragment b (*déjà plus dur*). — La dureté de ce fragment est due à ce fait qu'il n'y a plus aucun point purement myxoïde ; c'est-à-dire que, tout aussi vasculaire que le précédent, il est tout entier formé par cette substance rosée qui en fait le fond et par les nombreuses traînées de fibres musculaires lisses, plus épaisses que dans le précédent et découpant d'une façon plus fine encore le fond général rose (fig. 2).

Fragment c (*blanc rosé, plus périphérique*). — La vascularisation y est très diminuée. Les fibres musculaires en traînées, plus épaisses, forment

parfois de vrais îlots tourbillonnants. Mais, sauf ces deux particularités, la constitution est absolument celle des deux fragments précédents. A noter que, quoique plus riches en fibres musculaires, elles ne sont pas arrivées au contact même des vaisseaux, qui gardent chacun leur couronne de cette substance rose et presque anhiste.

Par un hasard heureux, le fragment *c'* (même aspect macroscopique que *c*, mais recueilli dans le Müller) nous offre, à côté de zones ayant la constitution de *c*, des traînées épaisses d'un tissu myxoïde, très richement fibrillé, où n'est pas apparue la substance rose, mais dans lequel le carmin décèle des pinceaux déjà épais de fibres musculaires orientées parallèlement aux festons des fibrilles de ce tissu myxoïde.

Dans ces pinceaux, les fibres musculaires s'étant développées très à l'aise ont des dimensions colossales, surtout de longueur.

Fragment d (*périphérique, dur, avec points blancs*). — La consistance de ce fragment est attribuable à ce fait que les fibres musculaires l'ont complètement envahi, tout en étant encore comme coulées dans cette substance roses anhiste qui sépare tous les faisceaux et tous les tourbillons de fibres-cellules, et qui même s'insinue sous forme de petites lignes, parfois très délicates, dans l'épaisseur de ces tourbillons où les fibres-cellules restent quand même très visibles à cause de la différence des teintes.

Tous les points de ces coupes ne sont pas également riches en fibres musculaires. Il en est qui apparaissent sous forme d'une nappe rose homogène dans laquelle sont piquées, toutes séparées les unes des autres, et comme à égale distance des fibres musculaires presque adultes, à noyau vigoureusement coloré en rouge, mais qui, observées de champ, ont leur fuseau musculaire entourant le noyau central.

Nous attirons spécialement l'attention sur ce cas, parce que cette substance homogène, non fibrillée, dans laquelle les cellules musculaires semblent apparaître, ou qui, du moins, se développe entre elles en les repoussant sous forme de traînées, semble être comme une formation équivalente au tissu myxoïde fibrillé que l'on trouve par places.

Obs. III. — Femme de 49 ans, entrée dans le service de M. le professeur Fochier le 15 mars 1896.

N'a jamais présenté de troubles de la menstruation; a eu plusieurs couches, toutes normales, la dernière il y a vingt-trois ans. Ménopause terminée depuis un an.

Il y a quatre ans, un médecin, au cours d'un examen étranger à l'affection actuelle, constata la présence d'une tumeur abdominale; ce n'est que depuis quelques mois que la malade, naturellement obèse, aurait trouvé elle-même que son ventre augmentait rapidement de vo-

lume, sans qu'elle en fût d'ailleurs incommodée pour l'accomplissement des fonctions digestives ou urinaires.

A l'entrée dans le service, le ventre est gros, peu étalé. On délimite difficilement, à travers la paroi, très épaisse, les contours d'une tumeur rénitente par places, même avec fluctuation nette, remontant au-dessus de l'ombilic. Les flancs sont sonores, la tumeur mate. Au toucher, le col se présente très élevé, cicatriciel ; le corps de l'utérus, non distinct de la tumeur, a une profondeur de 6 centimètres à l'hystéromètre et une direction normale. Culs-de-sac libres.

Diagnostic probable : kyste de l'ovaire multiloculaire, avec réserves pour un fibrome mou, bien que l'on n'ait nettement aucun symptôme fonctionnel ou objectif de fibrome utérin.

La laparotomie pratiquée le 19 mars par M. Fochier conduit sur une énorme tumeur étalée dans l'abdomen, à surface rosée, rénitente sinon fluctuante, sans adhérences aucunes, et représentant l'utérus néoplasique. Les ligaments larges sont étirés; le pédicule, assez étroit, est constitué par la partie inférieure du corps utérin.

Hystérectomie à pédicule externe avec broches; la section porte sur un point de l'utérus dont la structure se rapproche de la normale. La tumeur pèse 8 kilogrammes.

Malgré ces dimensions énormes de la tumeur, l'opération n'a pas de conséquences graves; dès le lendemain, la température retombe à la normale pour y rester depuis. Au premier pansement, pratiqué au bout de douze jours, les fils, les broches et la portion mortifiée du pédicule sont enlevés. La plaie est réunie par première intention, sauf au niveau du pertuis formé par la base du pédicule.

La malade, revue sur demande en avril 1897, est complètement guérie. On ne trouve au toucher aucune trace de récidive; elle a engraissé de plusieurs kilos.

Examen macroscopique. — A la coupe macroscopique de la tumeur, on voit la cavité utérine aplatie d'avant en arrière, profonde de 8 centimètres sur 10 de large, et occupant la paroi postérieure de l'énorme tumeur. En arrière et en haut de cette cavité, et complètement enveloppée d'une coque de tissu utérin d'apparence normale, se trouve une masse que l'on dirait myxomateuse, à trame gorgée de liquide séreux et semée de noyaux blanc rosé assez durs, dont le volume varie de celui d'un œuf à celui d'une noisette.

Examen histologique. Fragments prélevés. — *a.* Nodule relativement ferme, blanc, central. *b.* Portion d'apparence kystique et œdémateuse. *c.* Coque musculaire de la périphérie.

Le fragment (*a*) est formé tout entier par des tourbillons de cellules fusiformes dont le noyau en bâtonnet est entouré par une substance qui, au picrocarmin, prend la teinte de la substance musculaire. Dans les points où, accidentellement, la coupe a été déchirée par le rasoir, on peut voir ces détails; ailleurs, au contraire, les fuseaux musculaires

imbriqués, festonnés pour contourner les cellules voisines, ne présentent pas tous ces détails; mais l'aspect général, cette disposition, tout enfin, fait reconnaître des cellules musculaires.

Les coupes de ce fragment présentent en un de leurs angles le tissu qui constitue en entier *le fragment* (*b*). Mais ici du moins, nous pouvons étudier la transition entre le tissu blanc dur constitué par des



Fig. 3.

(Dessinée d'après le fragment *b* de l'observation III.)

Dessin d'une portion d'aspect kystique et œdémateux.

Il représente un tissu myxoïde, fibrillaire, grisâtre, un peu givreux par places, ses fibrilles sont très déliées, en écheveaux tortillés en tous sens. De distance en distance cellules rondes de dimensions variables.

cellules musculaires presque adultes, et le tissu d'apparence kystique ou œdémateuse ; et nous allons le faire avec quelques détails :

Le tissu myxoïde de ce point et du fragment (*b*) est constitué par des traînées fibrillaires ou des îlots primordiaux dans lesquels des cellules réduites à leur noyau vigoureusement coloré par le carmin paraissent plongées dans une substance rosée et légèrement grenue. Dans les espaces que délimitent ces îlots ou ces traînées est un tissu fibril-

laire grisâtre, comme un peu givreux par places, constitué par des fibrilles très déliées, en écheveau, tortillées en tous sens, et dans lesquelles on aperçoit de distance en distance de rares cellules rondes dont les détails sont très difficiles à voir à cause de ces nombreuses fibrilles qui les entourent de tous côtés (fig. 3). Au fur et à mesure que l'on se rapproche de la nappe de cellules musculaires décrites plus haut, on voit les petites cellules rondes réduites à leur noyau devenir de plus en plus abondantes, couler pour ainsi dire des travées et îlots primordiaux pour envahir les nappes myxoïdes fibrillées. En même temps, les fibrilles se mettent par pinceaux, puis par fuseaux, laissant entre elles de petits espaces remplis par une substance hyaline et complètement anhiste.

Enfin, immédiatement sur les confins de la nappe musculaire, les faisceaux fibrillés sont devenus plus denses, le carmin les a légèrement colorés en rose, et les cellules fusiformes y apparaissent, se continuant avec les tourbillons de la nappe musculaire. Dans celle-ci, en effet, il est frappant que les éléments fuso-cellulaires semblent emprisonnés dans une substance fondamentale légèrement rosée englobante.

Ce point de transition nous paraît de la dernière importance pour l'interprétation des faits que nous étudions.

Ces fragments (*a* et *b*) sont relativement d'une grande pauvreté vasculaire ; néanmoins, il est aisé d'y voir soit des vésicules, soit des artérioles. Et pour ces dernières, en dehors de leur couche musculaire bien visible, il existe toujours une zone de tissu rose pauvre en cellules fixes qui sépare le vaisseau soit du tissu myxoïde, soit du tissu musculaire bien formé environnant.

Le fragment (*c*) est formé par des faisceaux de fibres cellules absolument adultes, où le noyau, vigoureusement coloré, se distingue parfaitement du fuseau musculaire coloré en acajou. Ces faisceaux, coupés en long ou en travers, sont plongés dans une substance rose très légèrement fibrillée, qui contient des noyaux rares de cellules fixes sans fuseau musculaire. Cette substance interfasciculaire à un fort grossissement paraît ondulée, plutôt que formée de fibres accolées. — A un fort grossissement, les éléments musculaires des faisceaux semblent relativement gros, et ces fibres-cellules par leur volume rappellent absolument celles d'un utérus gravide. Et si l'on se souvient que ce fragment a été pris dans la coque musculaire qui coiffait le fond de l'utérus, on voit qu'en réalité cette portion était bien néoformée, comme le prouve la substance presque hyaline dans laquelle sont plongés les faisceaux musculaires, ceux-ci notablement hypertrophiés.

Obs. IV. — V... Marie, 45 ans. — 2° Infirmerie. Entrée, le 23 mars 1896.

Femme toujours douée d'une bonne santé jusqu'au moment où a débuté l'affection actuelle. Réglée régulièrement, elle a eu plusieurs couches normales. Enfants vivants, le dernier a 15 ans.

Il y a huit ans que la malade a constaté pour la première fois que son ventre grossissait, sans que cette augmentation de volume ait jamais subi de poussée brusque, ou se soit accompagnée de quelque trouble menstruel. Elle n'a jamais eu d'hémorrhagie utérine, et encore actuellement les règles ne présentent pas une abondance exagérée. Pas d'écoulement vaginal, mais une gêne considérable pour la défécation et quelques douleurs dans les jambes pendant la station debout. La miction s'effectue aisément. C'est exclusivement à cause du volume progressivement croissant de la tumeur que la malade réclame une intervention.

A l'examen, on trouve une énorme masse à contours assez réguliers remontant à l'ombilic et remplissant d'un de ses lobes l'hypochondre droit. Mobile, mate, de consistance dure, elle laisse les flancs libres et sonores. Au toucher, le col se présente remonté derrière le pubis, assez gros : les culs-de-sac sont effacés. En arrière et à gauche une bride fixe au petit bassin les annexes de ce côté, qui sont douloureux; même impression à droite, mais douleurs moindres. Les mouvements imprimés à la masse abdominale sont communiqués au col.

Petite hernie parombilicale, réductible complètement par le décubitus; dans la station verticale, elle atteint le volume d'un œuf et renferme de l'intestin. L'orifice herniaire, du diamètre d'une pièce de un franc est à droite de la cicatrice ombilicale.

Le 24 mars 1896, M. le prof. Fochier pratique l'hystérectomie abdominale. Lit de Trendelenburg et pince Reverdin. La masse principale de la tumeur est luxée facilement et excisée après hémostase temporaire avec un lien de caoutchouc. Restent plusieurs lobes partant de la corne utérine gauche, qui servait de point d'implantation à la tumeur sur l'utérus, les lobes plongent dans le petit bassin et infiltrent les ligaments larges. Aussi l'extirpation en est-elle très laborieuse, et de plus leurs nombreuses adhérences vasculaires au péritoine pariétal nécessitent une hémostase très soignée. Après libération totale des lobes, un nouveau lien de caoutchouc est placé sur le col; pédicule externe, broches. Suture à 3 plans[1]. Malgré la durée de l'opération (1 heure et demie) les suites sont remarquablement bénignes; la température montée à 38,2, le soir de l'intervention, redescend dès le lendemain à la normale pour s'y maintenir. Premier pansement au bout de 12 jours; broches, pédicule et fils enlevés. Le 20 avril, la malade part guérie; il reste seulement une petite dépression de 1 centimètre sans suintement au niveau du pédicule.

Aspect macroscopique de la pièce. La masse principale qui remontait dans l'abdomen est largement lobulée, avec une surface grenue,

1. Les annexes surtout du côté droit, étaient atteints de dégénérescence kystique séreuse, avec un nodule induré sur la trompe droite. Pas de tentative d'ablation à cause de leur symphyse presque complète et très vasculaire avec le péritoine pariétal.

semée de points blanchâtres en saillie sur un fond plus rosé. De gros sinus veineux sillonnent le péritoine de revêtement. — A la coupe, pas de résistance notable des tissus qui crient peu sous le bistouri. Pas de nodules distincts par leur consistance ou leur coloration. — Les petits lobes énucléés dans le petit bassin et dans les ligaments larges, ont un aspect analogue, pourtant ils sont plus mous encore et plus vasculaires. On ne peut mieux comparer leur consistance qu'à celle d'un utérus au moment de la menstruation ou au premier mois de la grossesse.

La malade recherchée au bout d'un an a été examinée le 13 avril 1897 par M. le prof. Fochier qui n'a constaté au toucher vaginal aucune trace de récidive ni du côté du pédicule ni dans les culs-de-sac. État général excellent, la malade n'accuse aucun malaise.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Fragments recueillis.
- *a.* Portion molle sous-jacente à la muqueuse utérine.
- *b.* Portion plus vasculaire et plus molle.
- *c.* Portion dure.

Fragment a. — Nous avons, en effet, sur ce fragment retrouvé une muqueuse intacte avec des culs-de-sac glandulaires relativement nombreux assez serrés les uns contre les autres et s'arrêtant brusquement au point où commencent les fibres musculaires lisses adultes sous-jacentes. Ce fragment en effet, sauf la muqueuse, est constitué par du tissu musculaire lisse adulte, mais offrant l'aspect histologique des fibromyomes bénins et vulgaires.

Cependant, il est à noter que ces fibres sont toutes comme dissociées par une substance légèrement grenue, ne prenant pas du tout le carmin, dans laquelle elles sont comme coulées. C'est la même substance qui constitue les travées de séparation des différents faisceaux entre eux. Par places cependant, cette substance interfasciculaire devient légèrement rosée et à peine fibrillée : c'est autour des vaisseaux. Les artères, en effet, apparaissent avec cette musculaire énorme, presque sans limitante élastique interne; mais artères ou veines sont toujours séparées de la tumeur par la substance que nous venons d'indiquer.

Dans un angle de la coupe, vers l'extrême profondeur, nous trouvons un îlot de tissu myxoïde dans lequel apparaissent déjà des pinceaux musculaires.

Fragment b (portion plus vasculaire et plus molle). Nombreux vaisseaux coupés en travers ou en long, de dimensions colossales; ce fragment ne contient que des fibres musculaires, lisses, bien formées. Mais ces fibres s'y groupent en faisceaux beaucoup plus déliés que dans le fragment précédent : ce sont des pinceaux orientés en tous sens, et toujours coulés dans cette substance anhiste ou à peine granuleuse qui doit être la cause de la mollesse du fragment. Les vaisseaux ont tou-

jours la même indépendance absolue par rapport aux néoformations musculaires.

Fragment c. (Portion dure.) La dureté de ce fragment est histologiquement explicable : il est constitué exactement comme le précédent, mais avec une pauvreté remarquable de vascularisation. Et de plus, il comporte la coupe d'une large zone myxoïde, c'est-à-dire formée de fibrilles roses assez nombreuses avec rares cellules rondes. Cette zone est intermédiaire à deux nappes de tissu musculaire lisse bien formé, dont les cellules, à la périphérie, viennent se perdre en se dissociant dans cette zone myxoïde : les cellules musculaires, tout en ayant déjà leur fuseau de substance contractile, ont un noyau beaucoup plus vivement coloré que les cellules complètement adultes. De plus, elles affectent une orientation beaucoup plus tourmentée.

Obs. V (due à l'obligeance de M. le professeur R. Tripier et de M. Aug. Pollosson.

Femme de 45 ans. Quinze mois auparavant myomectomie dans le service de M. Terrier, par la voie abdominale ; avec suture à la paroi de la loge du myome.

Néanmoins, la malade voit se développer à nouveau dans son ventre une tumeur très bosselée. Le ventre avait le volume d'une grossesse à huit mois, quand une laparotomie fut pratiquée dans le service de M. Léon Tripier. On enleva les masses lobulées qui se rattachaient par des pédicules ou des adhérences larges au péritoine pariétal, à l'épiploon et à l'utérus.

Après cette ablation il restait dans l'excavation l'utérus encore volumineux et à côté de lui une masse arrondie, ayant presque le volume d'une tête fœtale, enclavée, et qui fut abandonnée.

Mort d'infection, deux jours après l'intervention. On vit à l'autopsie que la masse du petit bassin était un volumineux fibrome de la paroi latérale de l'utérus et semblable aux masses lobulées enlevées. Pas d'autres noyaux de généralisation.

Examen histologique. Fragments recueillis. a) Portion dure. *b*) Portion légèrement kystique. *c*) Portion kystique.

Le fragment a donne des coupes qui, à un faible grossissement, offrent des îlots ronds ou ovoïdes constitués par des cellules rondes presque entièrement occupées par le noyau, dans l'intervalle de ces îlots, il existe un tissu beaucoup plus pauvre en cellules, dont les noyaux sont tous fusiformes ; mais, à un fort grossissement il est incontestable que l'on a affaire là à des fibres musculaires lisses très voisines du type adulte, car on reconnaît déjà que le noyau plonge dans un fuseau musculaire prenant au carmin une teinte légèrement acajou. On peut voir aussi que la limite entre les îlots de cellules rondes et le tissu qui les sépare n'est pas aussi nettement tranchée qu'il pouvait le paraître à un faible grossissement : c'est-à-dire que sur la limite de ces

îlots on trouve tous les types de transition entre la cellule ronde que rien ne différencie et le fuseau musculaire lisse parfaitement reconnaissable.

Autour des gros vaisseaux, artères ou veines, il y a souvent un tissu conjonctif adulte qui apparaît en nappes plus roses, contenant des cellules avec noyau fusiforme ou en nacelle. Mais ceci d'ordinaire loin des îlots embryonnaires dont nous avons parlé plus haut.

Dans ces mêmes points, les veines et les artères sont bien conformées, limitées en dedans par une ligne endothéliale que l'on retrouve souvent; les artères ont une couche musculaire assez épaisse. Immédiatement en dehors d'elles commence l'anneau conjonctif dont nous avons parlé. Pour les veines, elles apparaissent sous forme de pertes de substance rondes ou plus ou moins déformées, au voisinage desquelles il y a quelques cellules rondes, et en dehors le même tissu conjonctif.

Les capillaires, assez nombreux, apparaissent en traînées rigoureusement teintées en rouge, se branchant souvent, et le plus souvent vides de sang. Il est à noter qu'on ne les trouve que dans les portions les plus conjonctives de la coupe.

Tous ces vaisseaux ont un caractère adulte parfait; et il arrive fréquemment d'y trouver des artérioles qui, coupées longitudinalement, offrent leur double système musculaire marqué par des noyaux fusiformes, les uns parallèles à leur axe et les autres perpendiculaires.

Pour les vaisseaux des portions moins adultes, ce sont souvent des lacunes gorgées de sang, à parois propres invisibles, autour desquelles il y a fréquemment des hémorrhagies interstitielles, à différents degrés de résorption.

Le fragment b (portion légèrement kystique), qui était destiné à faire voir le début de ces formations dites kystiques, offre sa plus grande partie constituée par d'immenses îlots de cellules les unes rondes, les autres fusiformes, ces dernières toujours à la périphérie et à caractères musculaires.

Ces îlots sont séparés par des lignes délicates peu épaisses, formées par un tissu grenu, peu ou pas fibrillé, dans lequel plongent les cellules rondes de volume très inégal.

Les portions d'apparence kystique ne sont que comme l'étalement de ces lignes à aspect myxoïde (fig. 4), et n'ont pas la moindre apparence de paroi.

Les coupes de ce fragment sont particulièrement pauvres en vaisseaux. Les quelques-uns que l'on trouve sont creusés dans les lignes ou les espaces myxoïdes qui séparent les bourgeons musculaires. Leur paroi semble formée uniquement par un tassement léger du tissu qui les entoure. Sur une de ces coupes, nous trouvons en un seul point une formation qui mérite une description spéciale pour la rapprocher de celles que nous avons décrites dans l'observation I (fragment *b*). On voit apparaître brusquement, au milieu du tissu de la tumeur, un îlot

ovale dont le centre est marqué par une énorme tache de sang qu'occupe presque tout l'espace considéré. Cependant, à la périphérie, est un tissu formé par des lames concentriques épaisses, colorées en rose pâle par le carmin, paraissant avoir une constitution uniforme, et une réfringence toute spéciale. Entre ces lames sont de rares cellules, marquées par des noyaux fusiformes orientés dans le sens des lames. Il semble

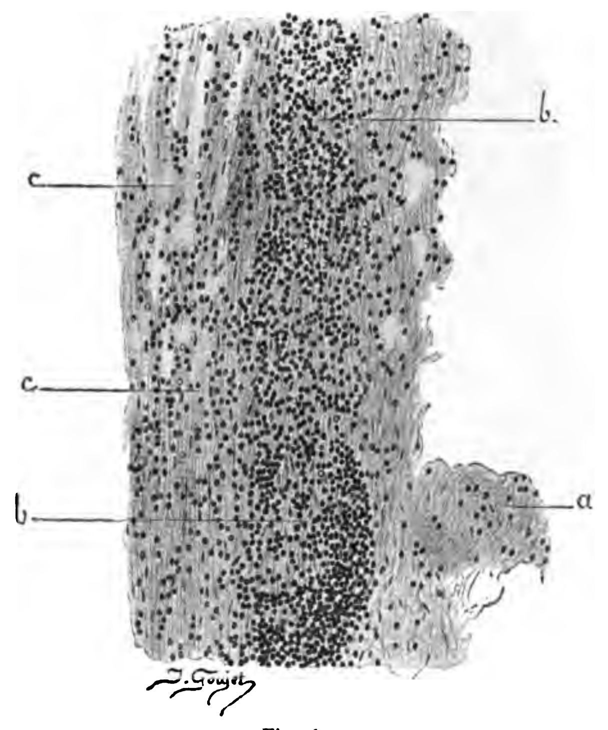


Fig. 4.

Dessin d'une préparation de notre observation V à la limite d'un point dit kystique.

a) Tissu myxoïde du pseudo-kyste.
b) Zone de cellules pas encore différenciées avec quelques cellules fusiformes disséminées.
c) Zone où des cellules fusiformes et des cellules rondes plus rares sont répandues dans une substance granuleuse à peine fibrillée.

en somme que l'on a affaire à l'organisation d'un caillot dans une de ces lacunes sanguines oblitérée par un processus que nous sommes dans l'impossibilité d'établir pour le moment. D'ailleurs ce point n'a pas une importance primordiale en la matière.

Le fragment (c) (*portion d'apparence kystique*), pris comme le plus kys-

tique, *ne contient en réalité aucun kyste*, a un faible grossissement (obj. 0, Vérick et ocul. 3), on voit que les coupes présentent dans un de leurs angles un tissu à constitution cellulaire qui a bien fixé le carmin. Puis, tout le reste de la préparation est constitué par un tissu qui est resté pâle, grenu, où le carmin ne s'est pour ainsi dire pas fixé. A un grossissement plus fort (obj. 3, ocul, 3), la portion colorée est formée par

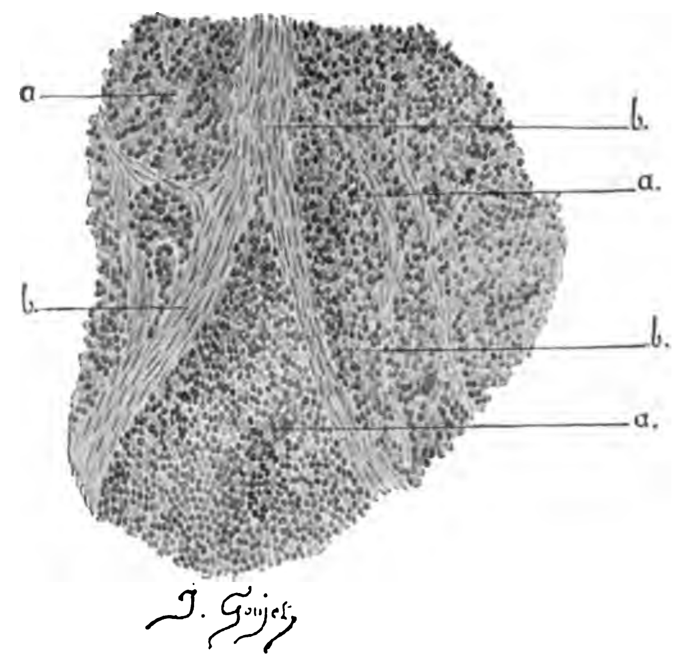


Fig. 5.

Dessin d'un îlot entouré de tous côtés par du tissu myxoïde (ce dernier ne figurant pas dans la portion dessinée). (Obj. 3, Verick. ocul. 3).

a) Cellules rondes, sans différenciation, réduites au noyau.
b) Cellules avec fuseau musculaire très apparent, formant de grandes traînées.

des îlots de cellules, rondes au centre de ces îlots, nettement fusiformes à leur périphérie (fig. 5). Les îlots sont séparés par un tissu granuleux myxoïde sous forme de bandes minces. Quand deux îlots sont très voisins, ce qui les sépare, ce n'est plus ce tissu myxoïde, mais une traînée de cellules fusiformes musculaires qui représentent la fusion de la périphérie de ces deux îlots.

Pour les portions, qui avaient macroscopiquement l'aspect kystique, et à un faible grossissement celui d'un tissu granuleux peu ou pas coloré,

nous avons eu affaire à un tissu que nous sommes obligés de rapprocher (par comparaison seulement) avec le tissu myxoïde. En effet, ce sont d'immenses nappes d'un tissu à substance fondamentale ou grenue ou hyaline. Les portions grenues sont déjà constituées en îlots limités par des traînées hyalines; les portions hyalines sont parcourues par de rares fibrilles très ténues, très légèrement teintées en jaune, et dans lesquelles on voit de distance en distance des cellules rondes, inégales comme volume, point de cellules étoilées ou fusiformes.

Si au contraire on étudie les îlots grenus, on en voit beaucoup envahis, par un de leurs pôles ou par leur centre, par des cellules rondes ou fusiformes. Ces dernières offrent déjà autour du noyau une aire protoplasmique que le carmin teint en acajou. Et en somme, depuis les nappes myxoïdes jusqu'aux îlots de cellules rondes et fusiformes à la périphérie, en passant par les îlots grenus séparés par des travées hyalines, on passe par tous les intermédiaires.

Les vaisseaux, dans ces coupes, sont plus abondants dans les nappes myxoïdes et dans les îlots grenus où ils ont un caractère de néoformation évident, c'est-à-dire parois dues à la densification du tissu ambiant disposé en anneau hyalin, endothélium cependant reconnaissable sur tous.

Obs. VI (Résultats histologiques seulement).

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Fragments recueillis (Coloration: picrocarmin et éosine hématoxylique.)

a) muqueuse utérine et tumeur sous-jacente.
b) portion dure de la tumeur.
c) portion myxoïde.
d) coque musculaire périphérique et tissu myxoïde sous-jacent.
e) col utérin en apparence sain.

a) Dans ce cas, nous avons trouvé une muqueuse considérablement hypertrophiée, mesurant une hauteur de plus de 1 centimètre depuis l'épithélium continu de revêtement jusqu'à l'apparition des premières fibres musculaires sous-jacentes.

Le tissu musculaire sous-jacent apparaît sitôt que cessent les derniers culs-de-sac glandulaires. Il y a là une zone de transition entre le tissu interglandulaire et le muscle sur laquelle nous n'insisterons pas. Le tissu musculaire, sur une épaisseur de plus de 2 centimètres sous cette muqueuse est formé par d'énormes trousseaux de fibres-cellules complètement adultes, mais présentant cet aspect en volutes, ces formations tourbillonnantes caractéristiques du fibromyome bénin. Comme trait distinctif pourtant, le tissu du stroma, relativement très abondant, est ici plutôt lâche. Les fibres-cellules y sont d'un volume inaccoutumé, tout en ayant leur fuseau musculaire aussi gros en pro-

portion (fig. 6). Mais de plus on peut trouver, et c'est surtout autour des vaisseaux, des nappes d'un tissu formé par de grosses fibres conjonctives assez adultes; et dans ce tissu, apparaissent des fibres-cellules par pinceaux de 5 ou 6, avec leurs noyaux fusiformes, leur sac musculaire tranchant immédiatement par sa réaction spéciale vis-à-vis des colorants. Quand la coupe a sectionné perpendiculairement à son axe un de ses *îlots d'aspect myxoïde*, les fibres que l'on y voit coupées en travers apparaissent en petites aires rouge acajou piquées ou non d'un noyau rouge vif; et les fibrilles du tissu myxoïde les séparent encore,

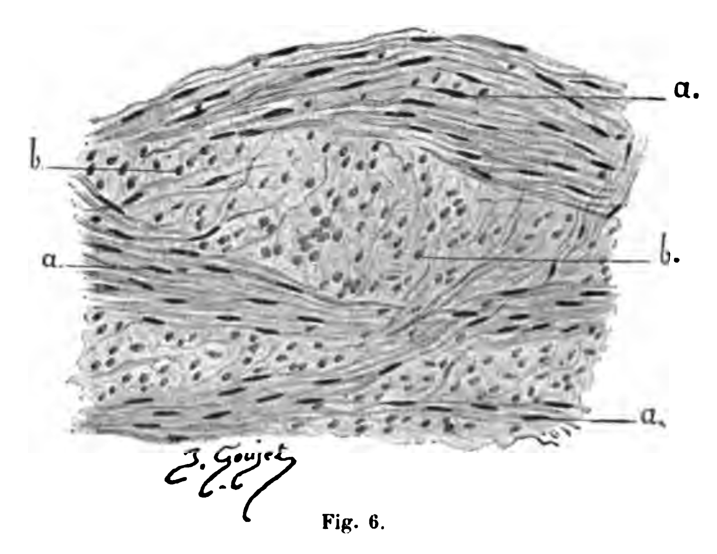


Fig. 6.

Dessinée d'après un point de fragment *a*) de l'observation VI. On y voit des fibres musculaires lisses gigantesques coulées en pinceaux déliés dans la substance myxoïde qui fait le fond général.

a) Fibres musculaires lisses gigantesques.
b) Substance myxoïde.

si bien que la fibre paraît complètement isolée de toutes ses voisines. On a là manifestement l'impression de leur apparition ultérieure dans un tissu préformé.

b) (*Portion de consistance plus dure à la coupe macroscopique*). — Au microscope, le fragment a offert une nappe continue de tissu transparent incolore, à peine fibrillé qui fait le fond général. Dans cette nappe apparaissent de petits pinceaux de fibres-cellules avec sac musculaire parfaitement formé. Ces pinceaux, orientés dans tous les sens, sont par places suffisamment fusionnés pour former des nappes myomateuses.

Mais, en général, ils apparaissent dissociés dans le tissu fondamental. La coupe présente d'assez nombreuses aires vasculaires, dont les plus volumineuses sont entourées de tissu myxoïde à une grande distance; les artérioles y ont leur musculaire bien visible, mais de volume modéré.

Quand, au contraire, on observe une de ces artérioles au milieu d'un îlot où les fibres musculaires sont plus denses, leur musculaire elle-même s'hypertrophie; si bien qu'on a la sensation que cette tunique musculaire augmente parallèlement à l'abondance des fibres musculaires de la tumeur.

Dans les points de la nappe myxoïde fondamentale où les cellules musculaires ne sont pas encore apparues, le tissu a une constitution plus granuleuse et moins fibrillée qu'ailleurs.

c) (*Portion myxoïde*). — Ce fragment recueilli dans un point de la tumeur qui avait un aspect de filasse blanchâtre, laissant couler un liquide jaune légèrement trouble, nous a donné, après durcissement, une nappe granuleuse colorée en rose pâle uniformément, dans laquelle on ne distingue aucun noyau, mais des faisceaux conjonctifs rose vif coupés en long ou en travers sans cellules fixes, sans fibres élastiques, paraissant naître au hasard dans la nappe granuleuse.

Malheureusement, le fragment a été pris trop loin de toute portion dure de la tumeur, et nous n'avons pas pu observer la zone de transition.

d) *Coque musculaire et tissu myxoïde sous-jacent.* — Dans ce fragment, la prétendue coque musculaire est aussi incontestablement néoplasique que dans les autres observations. Et même le tissu du stroma y est peut-être plus abondant et plus riche en petites cellules rondes. — Pour la portion myxoïde sous-jacente, elle apparaît comme une nappe fibrillée jaunâtre au picrocarmin, présentant des lignes minces de petites cellules réduites à leur noyau, et dans laquelle émergent de distance en distance de gros faisceaux d'une substance colorée en rose comme le tissu conjonctif, mais qui n'a pas les contours nets d'un faisceau de ce tissu. D'ailleurs, on voit par places des nappes de cette même substance vaguement colorée en rose, complètement privée de cellules, sans vaisseaux, et qui nous rappelle exactement l'îlot blanchâtre et mal étudié dans l'observation I.

e) (*Col utérin d'apparence saine*). — Les coupes ont porté parallèlement à l'axe longitudinal du col. Elles offrent de haut en bas des dentelures inégales correspondant aux saillies de l'arbre de vie. Celles-ci sont revêtues de leur épithélium haut très régulier, sans signe d'inflammation. Au-dessous, sur une épaisseur de 2 à 3 millimètres, on trouve coupés en long ou en travers les culs-de-sac et boyaux glandulaires. Des fibres musculaires lisses s'avancent dans les espaces intertubulaires, et sur certaines franges presque jusque sous l'épithélium de la cavité cervicale. Au fur et à mesure que l'on pénètre vers la profondeur de la zone glandulaire, les fibres musculaires deviennent de plus en plus abondantes,

formant des trousseaux de plus en plus épais. Puis, en plein muscle, c'est une nappe continue de fibres-cellules complètement formées. Cependant, il semble que leurs tourbillons et volutes sont trop abondants pour être normaux. Dans des nappes de tissu conjonctif rose qui apparaissent çà et là, on voit de petits foyers de cellules rondes ou fusiformes sans protoplasma, et à noyau rouge vif. On ne trouve pourtant là aucun îlot myxoïde.

Voici donc six observations de tumeurs utérines de la variété connue par les gynécologistes sous le nom de « sarcomes kystiques », de « fibromes kystiques », de « sarcomes à géodes » etc.; nous en avions rédigé les examens histologiques avant toute recherche bibliographique afin de n'être influencés par aucune idée théorique préconçue. Après leur lecture, nous pensons que l'on sera convaincu comme nous le sommes de la nature musculaire lisse de ces tumeurs.

Nous n'avons rien trouvé qui puisse autoriser à admettre avec M. Pilliet leur origine endothéliale; nulle part, en effet, il ne nous a été possible de trouver sur les éléments de la tunique vasculaire interne trace de prolifération. Dans une seule des observations, nous avons vu un degré marqué d'endartérite, qui ne s'est pas retrouvé dans les autres et qui doit certainement être attribué à une autre cause, infection ou sénilité par exemple (Observ. I). Dans certains cas, comme dans notre observation V, les cellules jeunes, embryonnaires, pas encore à caractères musculaires, sont au voisinage même des vaisseaux, elles semblent en couler; mais rien ne permet d'en déduire que c'est d'une prolifération de l'endothélium qu'il s'agit : peut-être cette accumulation s'explique-t-elle naturellement par le voisinage de cette voie d'apport nutritif ou peut-être d'apport cellulaire. Du moins, ce que nous avons observé, nous autorise à affirmer que le plus souvent une zone connective épaisse isole les vaisseaux et les sépare tant des nappes mucoïdes que des nappes cellulaires.

Toujours de l'observation des faits précédents nous pouvons, semble-t-il, déduire que dans cette sorte de tumeurs, les points mêmes où les fibres musculaires semblent le plus adultes et pourraient représenter les vestiges de l'ancien

muscle utérin hypertrophié (ainsi la coque musculaire qui limite souvent ces tumeurs à la périphérie), dans ces points disons-nous, on trouve les preuves qu'il s'agit d'un tissu musculaire lisse néoformé.

Pour le prétendu tissu mucoïde ou pseudo-kystique, on le rencontre sous deux formes : dans la première, il existe un tissu fondamental soit anhiste, soit granuleux, avec une grande quantité de fibres ou fibrilles de nature conjonctive, intriquées, laissant entre elles les espaces larges dans lesquels sont des cellules rondes ou ovales, quelques-unes étoilées aux points de convergence des fibres (fig. 3); dans la seconde, le tissu est vraiment mucoïde, contenant de rares cellules rondes qui esquissent à peine des prolongements protoplasmiques, mais sans fibrilles conjonctives (fig. 4 *a*, et fig. 6, *b*).

Il semble que l'évolution ultérieure de chacune de ces variétés de nappes myxoïdes est différente ; du moins sans que nous puissions en donner une preuve péremptoire, il nous a paru qu'à la première variété répondaient ces points du myome où l'on voit le tissu conjonctif en stries parallèles se mélanger à parties égales au tissu musculaire (fig. 2). Au contraire à la seconde répondent ces cas plus rares, semble-t-il, où l'on voit les fibres-cellules apparaître autour des vaisseaux et de là envahir le tissu mucoïde, sans interposition de formations conjonctives ; notre observation II nous en a fourni des zones, dont une a été dessinée dans la figure 2.

Pour affirmer la nature musculaire et l'évolution vers la fibre-cellule, des cellules rondes ou fusiformes, dites sarcomateuses, nous nous appuyons sur les résultats histologiques que donne constamment l'examen de fragments constitués à la fois par une portion dure et par une zone de transition avec une portion myxoïde.

La portion dure est formée par des fibres musculaires lisses indéniables coulées dans une substance englobante, hyaline, anhiste, faiblement colorée en rose par le carmin. La portion myxoïde est constituée par des traînées ou des îlots fibrillaires de premier ordre dans lesquels apparaissent des cellules réduites à leur noyau. Dans les espaces que dé-

limitent ces îlots et ces traînées est un tissu grisâtre, par place granuleux ou givreux, constitué par des fibrilles très délicates, en écheveaux tortillés en tous sens, semés de rares cellules rondes à contours indécis. Au fur et à mesure que l'on se rapproche de la portion dure, on voit les petites cellules rondes, réduites à leur noyau, devenir de plus en plus abondantes, couler pour ainsi dire des travées et îlots primordiaux pour envahir les nappes finement fibrillées; au fur et à mesure que les cellules augmentent de nombre, les fibrilles se tassent comme repoussées par cet envahissement : elles se mettent par pinceaux, puis par fuseaux; enfin, aux confins mêmes de la nappe musculaire les faisceaux fibrillés sont devenus plus denses, le carmin les teinte alors légèrement en rose tendre et les cellules fusiformes y apparaissent alors se continuant avec les tourbillons de la nappe musculaire : ce sont les mêmes volutes de cellules dans lesquelles apparaît tout à coup la substance musculaire autour des noyaux.

Il est impossible de soutenir que ces cellules musculaires lisses soient les vestiges du tissu musculaire préexistant dilacérés par les formations pseudo-kystiques ou myxoïdes, car les nappes elles-mêmes, où la réaction histochimique du muscle apparaît, ne sont pas complètement normales, les fibres-cellules qui les composent sont le plus souvent d'un gros volume, le noyau moins allongé qu'habituellement; enfin, elles sont comme englobées dans une substance fondamentale légèrement rosée.

Ce volume inaccoutumé des fibres-cellules, nous le retrouvons dans plusieurs des observations.

Dans certains cas, les portions myxoïdes ont offert la particularité suivante assez intéressante pour que nous y insistions. *Un fragment exclusivement myxoïde recueilli* n'a donné après durcissement qu'une nappe granuleuse, rose pâle, dans laquelle on ne distingue aucun noyau de cellule fixe, mais seulement des faisceaux conjonctifs rose vif, coupés en long ou en travers (trop loin de toute portion dure, ce fragment n'a pas présenté de zone de transition). — Parfois dans certaines portions de la tumeur sous-jacentes à la mu-

queuse, nous avons pu observer des îlots à aspect myxoïde dans lesquels les fibres coupées en travers, considérablement augmentées de volume, apparaissaient sous forme de petites aires rouge acajou piquées au centre d'un noyau rouge vif, les fibrilles connectives du tissu myxoïde séparent les unes des autres ces fibres musculaires; si bien que chaque fibre-cellulaire paraît séparée de toutes ses voisines, comme si elle s'était péniblement glissée dans un tissu préformé. Tels sont les résultats que l'on observe, en faisant abstraction des détails qui différencient les deux variétés de tissu myxoïde que l'on peut rencontrer.

Mais nulle part, nous le répétons, nous n'avons rencontré le moindre signe de nécrose, pouvant expliquer les prétendus kystes.

V. — LA TUMEUR APPELÉE « SARCOME DIFFUS DE LA MUQUEUSE UTÉRINE » EST PARFOIS UN CANCER MUSCULAIRE LISSE.

Sans nous engager à fond dans la question du sarcome diffus de la muqueuse utérine, nous pensons que parfois cette tumeur en nappe peut être aussi d'origine musculaire lisse. L'excellente thèse de M. Aubry [1], où cette question est très bien mise au point, surtout au point de vue clinique, est à peu près silencieuse sur la provenance et l'origine des petites cellules de cette curieuse néoplasie en nappe.

On sait que dans cette affection deux grands caractères sont regardés comme dominants : la disparition de la muqueuse et en second lieu la limitation nette de la néoplasie vers la profondeur. Si bien que M. Aubry peut légitimement décrire la paroi interne comme présentant alors trois couches : le péritoine, l'enveloppe musculaire et la couche néoplasique. Le plus souvent il existe une ligne de démarcation bien tranchée entre la couche sarcomateuse et le muscle utérin. Mais cependant l'auteur lui-même cite des cas de Colemann, de Whitridge Williams, de Hayden et de Hooper « où il exis-

1. M. H. Aubry, Du sarcome diffus de la muqueuse interne. Thèse de Paris, 1896, n° 199.

tait un début d'infiltration sarcomateuse du tissu musculaire ».

L'observation que nous rapportons ci-dessous répond certainement à un sarcome diffus de la muqueuse utérine, tel que le décrivent les auteurs et les gynécologistes; on verra que l'envahissement du muscle (pour employer les termes consacrés) y est poussé à son summum, mais on verra que dans ce cas particulier, du moins, il s'est agi d'un cancer musculaire lisse.

Nous n'avons pas eu un nombre d'observations suffisant pour nous faire une opinion sur cette question spéciale du sarcome diffus de la muqueuse, au point de vue de son histologie et surtout de son histogénèse.

Obs. VII. — D. Marie, 32 ans, de Monsols (Rhône), entrée à la deuxième infirmerie (Pr Fochier), le 19 janvier 1896.

Mariée, trois enfants vivants, ses dernières couches remontent à 22 mois; elles ont été normales de même que les deux précédentes.

L'affection actuelle semble avoir débuté il y a 8 mois par des pertes rouges revenant irrégulièrement et bientôt accompagnées de douleurs dans les deux cuisses et de sensation de pesanteur dans les flancs et les lombes. Depuis cette époque les métrorrhagies ont persisté assez considérables pour avoir anémié considérablement la malade; c'est à cause de ces hémorrhagies qu'elle demande à être opérée.

Entrée dans le service le 19 janvier, la malade est mise au repos dans le décubitus; les pertes rouges néanmoins continuent très abondantes, et ne sont arrêtées que par des injections d'hydrasténine, le 24 janvier.

L'examen direct est alors possible, on constate une tumeur utérine remontant à trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic, avec accroissement en masse de l'organe et large lobulation irrégulière. Par le toucher vaginal, le col se présente assez élevé, mais englobé presque en totalité dans la tumeur dont deux prolongements à peu près fixes s'étendent à droite et à gauche, infiltrant les ligaments larges jusqu'aux parois du petit bassin. Le reste de la masse peut être cependant mobilisé.

Pas de signes nets d'adhérence intestinale, pas de troubles digestifs ou urinaires, autres que de la constipation par compression du rectum. Névralgies dans les deux membres inférieurs depuis quelques semaines. État général peu satisfaisant, sans tare localisée; pâleur due surtout aux pertes abondantes.

Le 5 février, la laparotomie est pratiquée par M. le professeur Fochier. Après une longue incision de la peau sur la ligne blanche, on arrive

sur la tumeur utérine qui a envahi par continuité les ligaments larges de chaque côté, englobant totalement la trompe, l'ovaire et le ligament large à gauche. La tumeur principale a la consistance d'un fibrome, toutefois avec un noyau ramolli sous-péritonéal au niveau du fond.

A cause de l'envahissement des ligaments larges, et de quelques adhérences à l'S iliaque et au colon, l'extirpation de l'utérus est des plus laborieuses; du côté gauche, il faut même se résoudre à laisser quelques portions néoplasiques pour faire l'hémostase du ligament. Les annexes des deux côtés peuvent cependant être amenés au dehors en totalité. Hémostase provisoire de la tumeur avec un lien de caoutchouc placé sur le col; excision de tout ce qui se trouve au-dessus, puis introduction par le vagin de pinces sur la base des ligaments larges (Richelot) et excision par l'abdomen du col utérin dégénéré. Mèche de drainage vaginal. Suture à trois plans de la paroi abdominale.

Malgré l'étendue de l'envahissement néoplasique des annexes et du tissu cellulaire du bassin, l'opération n'a aucune suite inquiétante; dès le troisième jour, la malade va à la selle. La température dès le lendemain de l'intervention revient à la normale, premier pansement au bout de douze jours pour enlever les fils; les pinces vaginales avaient été retirées au bout de quarante-huit heures et la mèche de drainage après une semaine.

Au bout de vingt et un jours, la malade commence à se lever, et le 10 mars, elle quitte le service complètement guérie. Le 30 mars, elle écrit pour donner de ses nouvelles; elle va très bien, n'a plus aucune douleur dans le bas-ventre ni dans les jambes, aucune gêne de la miction ni de la défécation, et a pu reprendre ses occupations de ménagère.

Le 2 avril 1897, la malade est revenue à la Charité, où on lui a demandé de venir se faire examiner; état général excellent, elle a engraissé de plusieurs kilos. Pas de douleurs spontanées, pas d'albuminurie. Au toucher, dôme vaginal relativement souple à droite, mais à gauche, la paroi vaginale est refoulée par une masse à contours diffus, rénitente, presque fluctuante, qui proémine aussi du côté du rectum et donne la même sensation au toucher rectal. Il ne s'agit pas de récidive très probablement; mais cette masse représente la portion de la tumeur qu'on n'avait pas pu extirper, dans le ligament large gauche, et qui a continué à évoluer.

Aspect macroscopique de la tumeur. — La pièce enlevée comprend l'utérus et les annexes. Les dimensions de l'utérus sont de 18 centimètres dans l'axe vertical sur 20 centimètres transversalement.

La surface péritonéale, lisse, à peine rosée par places, est généralement plus blanche que dans les fibromes. A la partie supérieure, existe une masse kystique du volume d'une mandarine.

Les annexes droites, trompe et ovaires, semblent respectées par le néoplasme; on ne trouve que des lésions scléro-polykystiques de l'ovaire.

Les annexes gauches sont très altérées; pas de kystes dans cet ovaire, mais une infiltration interstitielle totale par la tumeur. La trompe a la forme d'un boyau du volume de l'index, encore sinueuse mais complètement solide. Le ligament large correspondant est épaissi et infiltré du même tissu que la trompe et l'ovaire, tissu qui se prolonge sur la paroi pelvienne et le long des vaisseaux iliaques. *Des deux côtés*, le ligament rond offre la même altération.

A la coupe, les parois utérines sont reconnues hypertrophiées dans toutes leurs parties, mais irrégulièrement; l'épaisseur des parois varie de 3 à 5 centimètres. La cavité utérine agrandie a une muqueuse excessivement épaissie, jusqu'à 4 millimètres dans la majorité des points, de coloration gris rosé. Dans l'angle inférieur et gauche, on trouve un bourgeonnement de cette muqueuse, occupant par sa base l'étendue d'une pièce de 5 francs et prenant la forme de saillies multiples de 2 à 3 centimètres d'épaisseur, à l'œil nu, de même tissu que la muqueuse, grisâtre, transparent, d'une consistance analogue à la gélatine de Warthon.

Dans le kyste sous-péritonéal, tissu comparable, mais plus raréfié et hémorrhagique.

On dirait le muscle utérin simplement hypertrophié, avec un aspect identique sur toute la coupe : sections de faisceaux charnus entourés par un réticulum conjonctif.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Fragments recueillis.

a) Muqueuse utérine dégénérée très épaisse, avec tissu sous-jacent.
b) Noyau sous-péritonéal faisant saillie en dehors de la masse utérine.
c) Centre du noyau précédent.
d) Ligament rond gauche dégénéré.
e) Ovaire gauche dégénéré.
f) Trompe gauche dégénérée.

Fragment a). — Les coupes ont été orientées de façon à avoir la muqueuse. *Or il est absolument certain que nous n'avons retrouvé sur aucune de nos coupes ni elle, ni les culs-de-sac glandulaires.* Cette surface répondant à la cavité du corps offre simplement un léger tassement avec allongement des cellules qui ne diffèrent en rien des cellules sous-jacentes. Ce fragment est constitué par une nappe continue de cellules rondes ou ovales réduites à leur noyau, très serrées, séparées par une substance légèrement granuleuse dans laquelle on ne voit aucune fibre conjonctive. A mesure qu'on avance vers la profondeur, dans cette nappe continue, apparaissent, de plus en plus nombreux, des pinceaux de fibres musculaires lisses fusiformes très reconnaissables, avec un

fuseau musculaire coloré en rouge acajou. Ces pinceaux deviennent de plus en plus nombreux et de plus en plus épais en arrivant au point le plus profond de la coupe : la coupe mesure à l'œil un peu plus de deux centim. et demi. Là, on n'a plus affaire qu'à des fuseaux musculaires coupés en long et en travers, souvent orientés en volutes, qui sont comme coulés dans un tissu rose homogène, séparant les faisceaux. Cependant, même dans ces points les plus profonds, on retrouve de distance en distance des îlots uniquement formés par les mêmes cellules que nous avons vues à la surface.

Fragment b (*nodule péritonéal du fond de l'utérus*). — Le noyau est formé pour sa plus grande partie par des fibres musculaires lisses, de constitution adulte. Elles sont divisées en faisceaux et fascicules par des traînées conjonctives roses; mais ce noyau est incontestablement plus vascularisé que le fragment précédent.

Les veines, bien formées, limitées par un endothélium très visible, y sont démesurées. Les artérioles y sont très rares; elles apparaissent toujours avec une tunique musculaire exagérée, mais séparée des tissus ambiants par un cercle rose à peine fibrillé.

En s'avançant vers la zone péritonéale de ce nodule, on voit apparaître des îlots de cellules rondes ou ovales, à noyau vigoureusement coloré en rouge, sans atmosphère protoplasmique. Ces îlots naissent brusquement, sans transition, entourés de tous côtés par le tissu musculaire lisse adulte. Dans cette zone aussi les hémorrhagies sont nombreuses ; là, interstitielles et immédiatement sous le péritoine, elles ont formé un caillot continu dont l'organisation commence à peine, et dans lequel on ne retrouve plus aucune trace des fibres lisses.

Fragment c (centre du noyau *b*). — Ce fragment avait été recueilli parce qu'il apparaissait plus mou et plus hémorrhagique. Son interprétation histologique ne peut pas être donnée comme définitive.

Voici du moins ce que nous avons vu : il est formé par des cavités sanguines à peu près toutes égales entre elles. Quand elles sont coupées perpendiculairement à leur axe, on peut leur voir des aires rondes ou ovales. Mais, il semble qu'elles communiquent toutes les unes avec les autres comme si l'on avait affaire à un tissu caverneux. Elles sont uniformément remplies de sang. Leur paroi est constituée par des cellules qui apparaissent de dimensions très inégales, avec un noyau pâle, entouré par une substance granuleuse pour laquelle il est impossible de dire s'il s'agit du protoplasma de ces cellules ou de la fibrine granuleuse contenue dans ces cavités.

En s'avançant vers la périphérie, ces cellules, toujours aussi mal caractérisées, forment une nappe plus continue dans laquelle les cavités sanguines apparaissent plus rares, coupées en long ou en travers, marquées simplement par une condensation du tissu ambiant. Enfin, toujours à la périphérie, il est possible de retrouver des îlots de cellules dont le noyau est bien visible, à protoplasma presque nul, ayant tous

les caractères de la nappe ou des îlots embryonnaires que nous avons décrits dans les fragments précédents.

S'agit-il d'une hémorrhagie interstitielle ayant dissocié toute une nappe embryonnaire de la tumeur? S'agit-il d'une formation particulière, et jusque-là non décrite dans les fibromyomes malins? Nous nous rattacherions plutôt à la première interprétation pour la raison que, si l'on observe la périphérie des îlots embryonnaires, on la voit se continuer insensiblement avec le tissu très vasculaire qui constitue la presque totalité de ce noyau.

Fragment d (*ligament rond gauche dégénéré*). — Sur une coupe qui a porté en travers, et à un faible grossissement, la préparation offre l'aspect d'une tumeur à stroma avec grands alvéoles et petits alvéoles secondaires. Dans ces alvéoles sont de petites cellules à noyaux toujours vigoureusement colorés en rouge, ovales, presque sans protoplasma; mais, en réalité, ce qui donne cet aspect de stroma est constitué par des fibres lisses à fuseau musculaire bien formé, tranchant par leur teinte acajou et leur noyau fusiforme sur les cellules qui remplissent ces alvéoles. Il est très aisé de voir que la périphérie des îlots embryonnaires présente des cellules de plus en plus aplaties et fusiformes se perdant dans les fuseaux adultes qui les entourent.

Avons-nous là la dissociation par la tumeur de la charpente musculaire lisse normale du ligament rond? Nous ne le pensons pas, car celle-ci se retrouve comme refoulée à une des extrémités de la coupe où elle est parfaitement reconnaissable. De plus, on peut voir quelques-unes de ces grandes traînées de fibres adultes comme coulées dans un tissu d'aspect myxoïde, c'est-à-dire granuleux, semé de rares cellules rondes ou étoilées, et qui, à fort grossissement, est très légèrement fibrillé.

Fragment e (*ovaire gauche dégénéré*). — L'ovaire est constitué, pour sa plus grande partie, par un tissu myxoïde parcouru de vaisseaux assez abondants. Dans ce tissu, on rencontre de distance en distance des hémorrhagies de tout âge; ici, interstitielles et discrètes, là, en nappe et en voie de résorption; ailleurs enfin apparaissant sous la forme de ces grosses masses roses que nous avons rencontrées si abondantes dans l'observation V (voir fragment *b*, portion légèrement kystique).

Mais, de distance en distance, émergent de ce tissu myxoïde des îlots de cellules rondes ou ovales, marquées uniquement par leurs noyaux, îlots qu'on dirait noyés dans le tissu myxoïde préexistant avec lequel leur périphérie se continue insensiblement.

Nous avons pu, heureusement, faire porter nos coupes sur un nodule dur, situé presque au centre de l'ovaire, entouré de tous côtés par le tissu myxoïde. Ce nodule dur est constitué à la périphérie par des fibres lisses complètement adultes et avec fuseau musculaire, tandis que le centre nous offre, au contraire, les petites cellules rondes réduites au noyau.

Fragment f (trompe gauche dégénérée). — En dehors de la cavité de la trompe, dout nous trouvons les villosités hypertrophiées, mais encore revêtues de leur épithélium prismatique intact, la trompe, du volume du petit doigt, est envahie dans toute son épaisseur par les petites cellules à noyau rouge vif et sans fuseau musculaire. Il existe même un noyau sphérique qui s'est développé dans l'épaisseur d'une villosité, remplissant toute la cavité de la trompe, mais continuant à être revêtue par une ligne ininterrompue d'épithélium. Ce bourgeon a aplati sans les envahir les autres villosités.

Quand on considère la périphérie de la trompe, on la voit formée par un tissu fibromyomateux adulte en cylindre continu de l'intérieur duquel partent de fines cloisons formées par le même tissu musculaire adulte; et tout l'espace que laissent entre elles ces cloisons n'est qu'une nappe de cellules musculaires embryonnaires.

Nous ne nous dissimulons pas que, pour ce dernier cas, l'interprétation dans le sens d'un cancer musculaire ne sera pas acceptée sans discussion; nous voulons pour cette raison mettre en lumière les arguments que nous indiquons en faveur de cette interprétation et qui pourraient passer inaperçus à la lecture rapide de l'examen histologique.

Et d'abord personne ne nous contestera que ce cas ne corresponde à ce que l'on est convenu d'appeler le sarcome diffus de la muqueuse: parois utérines hypertrophiées dans toutes leurs parties, muqueuse paraissant excessivement épaissie, muscle utérin simplement hypertrophié avec un aspect identique sur toute la coupe, rien n'y manque; mais en outre existent ici quelques caractères un peu spéciaux tels que noyau ramolli sous-péritonéal au niveau du fond, envahissement par la néoplasie du ligament large, de la trompe et de l'ovaire à gauche.

Dans la muqueuse et le tissu sous-jacent, l'examen histologique révèle l'absence d'épithélium et de glandes, mais ne permet pas d'affirmer que les fibres musculaires sous-jacentes à la nappe de cellules rondes, qui constituent la prétendue muqueuse épaissie, soient une transformation évolutive de ces cellules. On peut, en effet, accorder qu'il n'y a pas de preuve absolue que ces fibres musculaires ne soient pas le muscle utérin dissocié par les cellules rondes; cependant nous ferons remarquer que ces fuseaux musculaires sont

souvent orientés en volutes et comme coulés dans un tissu rose homogène.

Mais c'est surtout dans l'étude des points d'extension de la tumeur que nous espérons démontrer la nature musculaire de ces petites cellules rondes, Ainsi dans le ligament rond gauche la périphérie des îlots embryonnaires présente des cellules de plus en plus aplaties et fusiformes se perdant dans les fuseaux adultes qui les entourent. Nous ne pensons pas qu'on ait là la dissociation par la tumeur de la charpente musculaire lisse normale du ligament rond, car celle-ci parfaitement reconnaissable est refoulée à une des extrémités de la coupe (qui porte perpendiculairement à la direction du ligament). De plus, nous avons vu toujours dans le ligament rond que quelques-unes de ces grandes traînées de fibres adultes, sont comme coulées dans un tissu d'aspect myxoïde. Enfin dans l'ovaire nous avons attiré l'attention sur un nodule dur, entouré de tous côtés par du tissu myxoïde, constitué à la périphérie par des fibres lisses complètement adultes, tandis que le centre nous offre au contraire les petites cellules rondes réduites au noyau.

Nous n'ignorons pas qu'au travers de ce voile de fibres musculaires lisses qui recouvre et pénètre tous les organes de l'excavation pelvienne chez la femme, il est malaisé de faire la part de ce qui revient aux fibres préexistantes et aux fibres résultant de l'évolution naturelle de ces cellules rondes; cependant, nous avons vu assez de points de transition entre les unes et les autres pour affirmer que dans ce cas il s'agissait d'un cancer musculaire lisse.

Mais, nous le répétons, notre pensée serait bien mal comprise si l'on pouvait croire que de ce cas unique nous voulons déjà généraliser et conclure à une nature identique de tous les cas de l'affection décrite sous le nom de sarcome diffus de la muqueuse utérine.

VI. — CANCER DIFFLUENT DE CELLULES MUSCULAIRES LISSES EMBRYONNAIRES DE LA PAROI UTÉRINE POSTÉRIEURE (FORME DE CONDAMIN).

Nous rappellerons brièvement ces deux cas publiés par M. Condamin[1], dont les préparations histologiques ont été faites par l'un de nous et étudiées avec l'aide de M. le professeur Bard.

Cliniquement : la néoplasie se développe aux dépens de la paroi utérine postérieure sans envahir la cavité du corps, sans donner lieu à des métrorrhagies. Au toucher on a senti, dans le cul-de-sac de Douglas, une masse molle simulant une collection à contenu séro-purulent, ou plutôt un empâtement d'hématocèle. Quoi qu'il en soit, l'affection semble justiciable de la « ponction de Laroyenne » ; celle-ci est pratiquée et on voit s'écouler un liquide séro-hématique contenant des caillots et des fongosités mollasses, dont l'aspect frai de poisson, tranchant sur la couleur du liquide qui s'écoule, attire l'attention.

L'examen histologique révèle dans ces fongosités de petites cellules fusiformes, le plus souvent assez serrées, n'ayant rien des cellules inflammatoires ; ce sont des cellules régulièrement allongées, à noyau en bâtonnet, à fuseau protoplasmique très apparent, mais dans les deux cas de M. Condamin, que nous avons pu examiner, nous n'avons pas, à proprement parler, vu des cellules musculaires adultes, complètement développées, contenant de la substance contractile décelable au moyen des colorants. Cependant, nous sommes convaincus que les hasards de la clinique ramèneront à l'observation, des cas à cellules moins embryonnaires et dont l'examen histologique sera plus démonstratif. Dans ces deux premiers cas, du moins, c'est surtout par exclusion que l'on arrive au diagnostic de tumeur musculaire lisse ;

1. Condamin, Forme particulière de cancer utérin (cancer diffluent à cellules musculaires lisses du type embryonnaire). *Gazette hebdomad.*, 15 janv. 1895 — et Thèse de Bahri, Lyon 1895.

car les cellules observées, avons-nous dit, n'ont rien des caractères des cellules inflammatoires. Pourraient-elles appartenir à une tumeur d'une autre origine : un cancer épithélial par exemple? mais elles n'en ont aucun des aspects; une tumeur épithéliale très embryonnaire donne des cellules rondes épithélioïdes et non fusiformes; — une tumeur conjonctive alors ? Or, les tumeurs d'origine conjonctive sont constituées ou par des cellules rondes, très difficiles à différencier de cellules inflammatoires, quand on a affaire à une forme très maligne, ou par des cellules fusiformes en effet, quand on a affaire à une forme voisine du type adulte; mais dans ce dernier cas on constate déjà la présence de la substance conjonctive, de la fibre sur laquelle la cellule allongée se pose, pour ainsi dire, soit qu'elle s'accole à cette substance conjonctive, soit qu'elle la sécrète.

Il est certain que nous ne pouvons ici qu'esquisser cette démonstration; nous sommes obligés d'employer des arguments sur la valeur desquels tout le monde ne s'entend pas, et notamment les caractères distinctifs des tumeurs conjonctives.

Nous accordons que c'est là un des cas les plus litigieux qu'on puisse rencontrer et pour lesquels une longue habitude de l'examen de ces tumeurs musculaires est nécessaire. Il a fallu l'expérience spéciale de M. Bard pour décider dans ces deux faits en particulier de leur origine musculaire.

VII. — CAS DE CANCER MUSCULAIRE LISSE AVEC MÉTASTASES.

Nous avons rejeté à la fin de ce travail l'étude de ces cas avec métastases, car ce sont les plus démonstratifs et les plus aptes à faire pénétrer dans l'esprit du lecteur la conviction que le *cancer musculaire lisse existe*, qu'il est diagnosticable histologiquement, en un mot *qu'il doit être à tout jamais distrait de la classe des sarcomes.*

Deux cas avec métastases péritonéale, hépatique et pulmonaire ont été publiés à Lyon, ce sont ceux de MM. Gouil-

loud et Mollard[1] et de M. Duplan[2]. Mais nous serons brefs à leur sujet, car le premier est bien connu dans la littérature médicale et le second va paraître dans la *Presse médicale* longuement étudié; pour l'un, nous serions exposés à des redites; pour l'autre, nous ne voudrions pas le déflorer. Cependant, pour le cas de M. Duplan, nous rappellerons qu'il s'est agi d'une tumeur pelvienne de 6 kilos englobant des anses intestinales; la masse principale de la tumeur s'étalait dans la fosse iliaque gauche, mais tous les tissus de l'excavation étaient tellement envahis que de l'utérus on ne pouvait sûrement reconnaître que le col grâce à l'arbre de vie; nombreux noyaux de généralisation non seulement disséminés sur le péritoine pariétal mais encore dans le foie et dans les deux poumons. Nous avons pu longuement examiner les coupes histologiques de cette tumeur et de ses métastases et nous sommes autorisés, par M. Duplan, à insister dès maintenant sur le point particulier suivant: les noyaux de généralisation offraient des fibres-cellules aussi adultes que la masse pelvienne elle-même; cellules fusiformes à noyau en bâtonnet, entouré d'un fuseau rouge acajou ou carmin, strié en long; ces cellules décrivaient des tourbillons, des volutes; fortement tassées les unes contre les autres; la tumeur, comme ses noyaux métastatiques, était très pauvre en tissu conjonctif. C'est certainement un des plus beaux cas, des plus typiques, que l'on ait rencontrés depuis longtemps au laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté; il était apte à entraîner la conviction même des plus incrédules.

Mais nous bornerons là l'étude des cas lyonnais, ils sont sujets à caution, on peut dans leur interprétation voir une tendance d'école, puisque M. Delbet a écrit : « Ces deux cas (de Condamin et de Gouilloud et Mollard) nous viennent de Lyon; ils ont été interprétés d'après les idées de Bard. Sans vouloir prétendre que l'interprétation soit erronée, il est cependant permis de supposer que ces mêmes pièces, exami-

1. MM. Gouilloud et Mollard, Cancer musculaire de l'épiploon et de l'estomac, *Lyon médical*, 1889.

2. M. Duplan, *Soc. des sc. méd. de Lyon. Séance du 9 décembre 1896.*

périphérie ; au centre cavités kystiques multiples et quelques travées fibreuses; il est un peu plus dur que le précédent.

Le premier montre dans ses portions externes, surtout en haut, une coloration gris rouge, une consistance ferme et dans les parties centrales quelques portions jaunes, comme en dégénérescence graisseuse.

Tout à fait indépendant de ces deux tumeurs se trouve plus loin du côté droit un néoplasme de la grosseur d'une tête d'enfant, qui tient vraisemblablement à la couche sous-péritonéale utérine, très ferme, à la coupe travées brillantes, comme on en voit dans le fibro-myome. Entre cette tumeur et la précédente, se trouve encore ici un noyau de la grosseur d'une pomme, qui, par opposition à la première masse, n'a pas une surface lisse, mais finement mamelonnée et qui est calcifié en grande partie. Dans le parenchyme utérin, grande quantité de noyaux d'un pois à une noix, qui se laissent assez facilement énucléer partiellement et sont en grande partie calcifiés.

En outre enfin, deux noyaux à 17 millimètres au-dessus de l'anus, fongueux, bourgeonnant dans le rectum, de la grosseur d'une noix.

Au microscope, les tumeurs les plus dures sont des fibromyomes communs; mais cette tumeur de la grosseur d'une tête d'homme, surtout dans les portions plus jeunes, est formée exclusivement de cellules musculaires lisses; des coupes un peu épaisses ne montrent rien que des cellules musculaires lisses, sans mélange de tissu conjonctif. C'est seulement dans les portions centrales les plus vieilles que, en plus des cellules musculaires paraissant en métamorphose régressive, on observe une assez grosse masse de tissu conjonctif très dense, très pauvre en cellules.

La tumeur ferme qui a poussé de l'intérieur de l'utérus vers le haut renferme seulement du muscle lisse, sans aucun élément conjonctif interposé entre les cellules. C'est seulement dans l'adventice des vaisseaux que l'on peut voir çà et là des excroissances de cellules rondes, qui, au reste, ont été rencontrées par des observateurs antérieurs dans un myome pur à petites cellules. Les fibrilles conjonctives et les cellules étoilées font complètement défaut.

Le noyau tout entier est formé de cellules musculaires lisses et en vérité la plupart sont bien constituées dans les portions externes.

Même résultat de l'examen histologique des tumeurs dans les deux poumons; la seule différence est que les tumeurs des poumons montrent pour la plupart une métamorphose graisseuse plus avancée.

En outre, les éléments de ces noyaux métastatiques du poumon sont un peu plus gros; ils montrent çà et là des formes différentes, signalées d'ailleurs déjà dans la littérature, ce sont des cellules musculaires lisses très courtes, les unes ont un prolongement à un seul pôle, les autres des prolongements aux deux pôles, d'autres enfin sont absolument rondes.

Les deux reins étaient hydronéphrotiques, par suite de la compression des uretères.

Voici donc trois cas de métastases musculaires lisses pures, dont deux connus de M. Pick et qui l'embarrassent beaucoup pour leur classification et leur compréhension. Il est certain, en effet, que si l'on admet avec lui la transformation des cellules myomateuses en cellules sarcomateuses comme premier temps, préalable et nécessaire, du passage à la malignité d'une tumeur musculaire de l'utérus, on ne comprend plus que dans les métastases cette tumeur redonne de la fibre lisse adulte. Or, pour nous, imbus des idées de l'enseignement lyonnais, l'explication et la compréhension de ces faits sont des plus aisées : *les cellules rondes ou fusiformes* (mais pas encore musculaires, *ne dérivent pas des cellules musculaires bien formées voisines, mais c'est l'inverse qui est vrai*. On conçoit alors clairement que les métastases de tumeurs musculaires lisses, qui au début, peut-être, ont eu une forme sarcomateuse (petites cellules rondes), soient définitivement constituées par des fibres-cellules pures, celles-ci représentant le stade terminal de l'évolution de celles-là.

Enfin, ces cas, puisés dans la littérature étrangère, n'étant entachés d'aucune interprétation tendancielle, constitueront, pensons-nous, même pour les plus incrédules, une preuve péremptoire de l'existence du cancer musculaire lisse.

Peut-être pourrions-nous invoquer en faveur de son existence une dernière preuve, un fait, présenté par M. Mermet[1] à la Société anatomique l'an passé, de dermatomyome malin de la cuisse; tumeur datant de 15 ans, qui brusquement en trois semaines se développe considérablement et n'offre à l'examen histologique que du « myome à peu près pur ».

VIII. — ÉVOLUTION CLINIQUE ET INDICATIONS OPÉRATOIRES

Nous serons très brefs dans l'exposé de la partie clinique de la question du cancer musculaire lisse. Bien évidemment

1. M. Mermet, *Soc. anatomique de Paris*, 16 octobre 1896.

nous ne saurions donner des symptômes généraux caractéristiques de ce type de tumeur, qui évolue comme tout cancer, peut-être avec un retentissement moins marqué sur l'état général que les cancers épithéliaux : pour beaucoup d'organes il est probable que le diagnostic exact n'en pourra être fait que par l'histologiste, après examen des coupes microscopiques.

En ce qui concerne l'utérus pourtant, il serait légitime d'essayer de grouper en un faiseau quelques signes cliniques dont la constatation d'ensemble permettrait de proposer le diagnostic de cancer musculaire lisse. Nous disons proposer et non affirmer, car nous-mêmes, après l'examen complet de nos quatre premiers cas, nous avous confondu par deux fois avec le myome malin des faits de cancer épithélial du corps de l'utérus infiltré profondément dans l'épaisseur de la paroi, jusqu'au moment où le microscope vint nous convaincre de notre erreur. Même quand il s'agira d'un ancien fibrome pendant longtemps silencieux, et prenant brusquement après la ménopause une allure maligne, on devra se tenir sur la réserve, car on ne compte plus aujourd'hui le nombre des faits où un épithéliome du col ou du corps s'est développé sur la muqueuse d'un fibromyome préexistant : c'est ce qui s'était produit dans les deux cas auxquels nous venons de faire allusion.

D'ailleurs, nous ne serions pas les premiers à esquisser ce tableau clinique du myome malin de l'utérus, car, sans se préoccuper davantage de sa nature histologique exacte, la plupart des gynécologues ont indiqué dans leurs œuvres ceux des caractères du « sarcome utérin » qui leur semblaient les plus nets. Ce sont là des faits cliniques d'observation courante, différant entre eux surtout par le nom qu'on leur a donné; sarcome de l'utérus, fibromyome récidivant, etc. Nous nous engageons sur ce terrain clinique déjà battu, non pas avec la prétention d'y rien découvrir; mais seulement pour montrer que, puisque dans la grande majorité de ces tumeurs, sinon dans toutes, l'élément tissulaire constituant est la fibre musculaire, lisse à divers stades de son évolution, il serait plus simple même pour le clinicien, de remplacer

tous ces synonymes ambigus par l'expression unique de myome malin; avec cette réserve toutefois que le degré de malignité peut être des plus variables, depuis la simple extension locale rapide de la tumeur limitée à l'utérus, jusqu'à l'envahissement par infiltration des organes du bassin, et enfin jusqu'à la métastase à distance?

Dans son mémoire à la Société de chirurgie en 1890 sur le *Sarcome de l'utérus*, Terrillon avait adapté, basé sa description symptomatique sur des distinctions topographiques de la tumeur, analogues à celles que l'on a faites pour le fibromyome ordinaire, et il répartissait les 14 cas observés par lui en :

1° *Sarcome intra-utérin portant surtout sur la muqueuse*, à forme bourgeonnante ou à forme ulcéreuse (c'est le sarcome diffus de la muqueuse d'Aubry, dont nous avons aussi un cas d'origine indiscutablement musculaire : obs. VII).

2° *Sarcome interstitiel gigantesque du fond de l'utérus*, avec infiltration des ligaments larges dans deux cas sur quatre.

3° *Sarcome pédiculé né du fond de l'utérus, et libre* dans la cavité du bassin ou de l'abdomen.

4° *Sarcome volumineux kystique*, à vastes cavités remplies de sang ou de liquide sanguinolent, avec infiltration du ligament large et granulations sarcomateuses sur le péritoine dans un cas, avec noyaux de généralisation sur l'épiploon dans un autre cas.

La plupart des observations de notre travail rentrent dans ces trois dernières catégories qui sont un peu artificielles, car il n'est pas rare de constater les trois types qu'elles concernent réunis dans un même myome malin, avec des masses interstitielles de la paroi, des nodules saillants sous le péritoine et des cavités kystiques plus ou moins étendues contenant du liquide hématique ou séreux.

Il faudrait classer à part les deux faits de M. Condamin, où le tissu néoplasique était tellement diffluent qu'il en avait imposé pour un épanchement d'hématocèle dans le cul-de-sac de Douglas ; mais, dans de pareils cas, les fongosités retirées à la ponction du cul-de-sac vaginal seraient assez spéciales

d'aspect avec leur coloration rouge de muscle haché mêlé à des caillots sanguins abondants, pour qu'on les distingue des fongosités inflammatoires banales ou tuberculeuses, et pour qu'on ait l'idée d'établir leur origine par le contrôle du microscope.

Les caractères cliniques que nous allons énumérer maintenant se rapportent donc seulement aux myomes malins évoluant comme des tumeurs interstitielles proéminant plus ou moins dans la cavité péritonéale.

De ces caractères, il en est un qu'on a signalé fréquemment et que nous trouvons relaté dans nos observations (surtout obs. III), c'est la rénitence extrême et même *la fluctuation nette* que donnent de telles tumeurs au palper abdominal, quand elles ont atteint un volume suffisant. La fluctuation est parfois si franche et transmise si facilement d'un pôle à l'autre de la masse qu'on peut hésiter et que l'on a hésité entre une tumeur solide de l'utérus et un kyste de l'ovaire. Non pas que nous voulions soutenir que toute grosse tumeur utérine fluctuante doit être par cela même diagnostiquée myome malin ; c'est précisément pour qu'il n'y ait pas d'équivoque que nous avons mis ainsi ce caractère en vedette Certaines de ces tumeurs fluctuantes ne sont que des hématomètres par rétention du sang des hémorrhagies ou des règles dans un utérus fibromateux dont le col est oblitéré par un polype. Cependant il est indiscutable, de l'avis de M. le professeur R. Tripier, et d'après le résultat de nos examens, que toute tumeur fibromyomateuse utérine qui présente des points myxoïdes imbibés de sérosité ou de mucine, au point de donner à l'examen la sensation de flot et de présenter, à la coupe, des surfaces tremblotantes analogues à de la gélatine à demi coagulée, n'est pas, suivant l'opinion classique, une tumeur en régression par dégénérescence et mortification de ses éléments, mais une tumeur qui s'accroît, soit en conservant son caractère bénin primitif, soit en évoluant vers un stade plus malin du myome. On peut donc avec quelque raison faire de la fluctuation des myomes utérins un signe de malignité relative et s'autoriser de sa constatation pour conseiller leur ablation chez les femmes qui se trouvent à l'approche de la ménopause ou peu après la ménopause et chez qui on

serait en droit pourtant d'escompter un peu de ce fait la régression spontanée de telles tumeurs.

Cliniquement, d'ailleurs, on a signalé ce double fait :

1° Que *les fibromyomes présentant des géodes ou des kystes séreux à leur intérieur atteignent rapidement un volume considérable.*

Lebec dans sa thèse signale plusieurs cas « où une tumeur fibreuse à géodes », un fibromyome kystique était arrivé à remplir complètement la cavité abdominale en moins de quatre ou cinq ans ; et à la lecture de ces observations, on se rend bien compte que si parfois il s'agit là de myomes bénins à évolution rapide, dans d'autres de ces cas au contraire, l'examen histologique eût démontré la nature maligne (« sarcomateuse » des classiques) de tels myomes.

2° Que *les fibromyomes, lorsqu'ils subissent une poussée brusque dans leur accroissement, prennent une consistance plus molle, presque diffluente.* Il est universellement prouvé aujourd'hui que, dans le cours de la grossesse, le tissu utérin normal subit un ramollissement très net, tout spécial, indépendant de tout amincissement et alors même que l'utérus n'est pas encore étiré excentriquement par un fœtus volumineux : dès le 2e mois de la gestation, ce ramollissement de la paroi est déjà parfaitement perceptible, et devient d'autant plus accusé que le muscle utérin s'hypertrophie davantage. Or nombre d'accoucheurs aussi ont observé que les fibromyomes subissent un développement parallèle à celui du tissu utérin pendant la grossesse ; leur volume s'accroît par multiplication et augmentation énorme de grosseur des fibres, leur consistance diminue jusqu'à la pseudo-fluctuation ; et si l'on pratique alors des coupes dans leur épaisseur on trouve leur tissu infiltré d'œdème, et parfois semé de petites cavités kystiques[1]. Après l'accouchement au contraire le fibromyome revient sur lui-même au point de disparaître presque complètement, et, à mesure qu'il se rétracte, il reprend sa consistance primitive.

Parmi les symptômes qu'on a attribués au « sarcome

1. E. Lebec, *loc. cit.*

utérin » aucun d'ailleurs n'est pathognomonique, de l'avis même de Terrillon, de MM. Pozzi [1], Segond [2] etc., que l'on ait affaire à la forme maligne d'emblée à évolution rapide ou à la forme greffée sur un ancien fibrome. Les hémorrhagies particulièrcment abondantes, l'hydrorrhée avec liquide limpide ou légèrement trouble et fétide, l'hématomètre partiel ou total, le volume considérable de la tumeur se retrouvent au même titre, à part l'hydrorrhée peut-être, dans les fibromyomes ordinaires, et si la tumeur a eu d'emblée une évolution rapide, la constatation d'une hydrorrhée un peu odorante sera bien plus en faveur d'un cancer épithélial du corps que d'une tumeur musculaire maligne. D'après Terrillon, les malades atteintes étaient surtout des nullipares entre trente-cinq et cinquante ans; d'après M. Aubry, le sarcome diffus de la muqueuse ne s'observe même que chez les femmes avancées en âge.

D'après M. le professeur Fochier, on devra songer surtout au myome malin, en présence d'une malade qui réunira l'ensemble des conditions suivantes: femme ayant dépassé la ménopause, plutôt nullipare; depuis un nombre plus ou moins considérable d'années (huit ans, dix et même trente ans dans nos observations et celle de Langerhans), existence d'un fibromyome dont l'évolution, hémorrhagies, accroissement, a semblé s'arrêter au moment de la disparition de la menstruation pour rependre récemment avec plus ou moins de fracas, et se manifester soit seulement par des écoulements sanguins et hydrorrhéiques, soit par une augmentation considérable de volume, soit par ces deux signes réunis comme dans la plupart des cas; — en même temps phénomènes de compression se manifestant par des douleurs dans les membres inférieurs, de la constipation, de l'albuminurie, et des douleurs de cystite, etc., état général se maintenant relativement bon pendant longtemps, sauf quand l'abondance des hémorrhagies détermine une anémie notable bien distincte cependant de celle de la cachexie cancéreuse.

Mais même avec tous ces éléments de présomption il

1. Pozzi, *Traité de Gynécologie*, 3e édition.
2. Segond, *Traité de Chirurgie* de Duplay et Reclus, t. VIII.

faudra faire des réserves en faveur d'un cancer épithélial du corps. A plus forte raison sera-t-on très circonspect si le néoplasme utérin a présenté des caractères de malignité d'emblée, ce qui est l'exception, puisque Terrillon n'avait noté cette évolution que 2 fois sur ses 14 cas de « sarcome » ; alors le volume rapidement considérable de la tumeur utérine chez une femme encore jeune serait le seul argument en faveur de l'origine musculaire.

La question du *pronostic* ne peut pas être traitée en l'état actuel des faits, avec plus de précision que la symptomatologie : tandis que, pour Terrillon, jamais les malades n'auraient survécu plus de deux ans depuis le jour où les premiers symptômes de malignité de la tumeur s'étaient manifestés, et soit qu'elles meurent de cachexie ou d'accident de compression, soit qu'elles succombent à des récidives ou à des généralisations après l'hystérectomie, dans nos faits de cancer musculaire, au contraire, la marche a souvent été beaucoup plus lente. L'évolution maligne datait de quatre et cinq ans chez deux malades au moment où elles réclamèrent une intervention; et sur 4 opérées que nous avons revues au bout d'un an 3 étaient indemnes de toute récidive locale ou de métastase viscérale, et la quatrième chez qui l'infiltration des ligaments larges ou du tissu cellulaire pelvien avait empêché l'ablation totale de la tumeur, avait retrouvé au bout de ce temps un excellent état général : le moignon néoplasique abandonné dans le petit bassin n'avait pas augmenté considérablement de volume, et en tous cas ne déterminait aucun trouble de compression. De même Aubry dans sa thèse rapporte un cas de Jouon et de Vignard où la malade, opérée depuis trois ans, semblait complètement guérie. Mais en regard de ces faits à malignité purement locale, nous avons ceux de L. Tripier, de Condamin, de Duplan, de Langerhans où la récidive et la métastase mortelles sont survenues aussi rapidement que chez les malades de Terrillon.

La conclusion qui s'impose est donc d'opérer toutes les fois qu'on le pourra, et aussi largement qu'on le pourra, les fibromyomes utérins, même bénins en apparence, dès qu'ils subiront un accroissement de volume inquiétant et qu'ils dé-

termineront des phénomènes nets de compression. Il n'est pas de notre ressort de discuter ici la valeur des opérations palliatives mises en parallèle avec l'hystérectomie. Dès qu'on aura le moindre soupçon sur la malignité possible du myome c'est évidemment son ablation qui s'imposera. *C'est une pratique dangereuse que d'escompter la ménopause pour amener la régression de pareilles tumeurs;* et sans aller dans leurs conclusions aussi loin que Jacobs (de Bruxelles) pour qui la majorité des fibromes utérins subissent une évolution maligne à la ménopause, la plupart des orateurs au congrès de chirurgie de 1893 ont insisté après Péan sur la fréquence de cette transformation; la justesse de cette opinion est démontrée par ce fait que nous avons pu réunir six observations de myome malin en moins de six mois, dans un seul service de gynécologie.

Mais opératoirement deux catégories de cas sont à distinguer: dans la première, le corps seul de l'utérus est intéressé par le néoplasme relativement encapsulé par une coque de myome bénin et le col plus ou moins allongé et modérément hypertrophié n'a pas encore été envahi; dans la seconde, le myome a infiltré corps et col utérin et a poussé des prolongements plus ou moins lointains dans l'épaisseur des ligaments larges. A s'en tenir aux préceptes généraux des opérations pour cancer, dans l'une et l'autre alternative, la suppression totale de l'organe entier par l'hystérectomie totale s'imposerait. Mais étant donné la gravité actuellement encore plus considérable de cette opération radicale comparée à l'hystérectomie partielle sus-vaginale à pédicule externe, et étant connu, d'autre part, ce fait que très souvent le col et le corps de l'utérus semblent constituer, au point de vue de la propagation des tumeurs, deux organes distincts et peu solidaires, M. le professeur Fochier est d'avis d'avoir recours à la méthode du pédicule externe toutes les fois que la portion indemne du col est assez longue et que l'état de faiblesse de la malade exige la limitation au minimum du schok opératoire: sur sept femmes opérées consécutivement par lui de myome malin du corps utérin, dans ces conditions, jamais il n'eut à déplorer d'incident post-

opératoire et nous avons dit que trois de ces femmes revues au bout d'un an semblaient indemnes de toute récidive. Mais nous insistons sur ce fait que la portion saine du col doit être suffisamment longue, car Terrillon, dans un cas, posa sa ligature élastique sur un moignon infiltré par la tumeur maligne, qui céda au bout de quelques heures sous le lien constricteur, d'où une hémorrhagie qui emporta la malade ; — d'autre part un moignon trop court, quoique sain, aurait l'inconvénient sérieux de déterminer des tiraillements dangereux entre la cicatrice et le ligament large. Pour les cas avec envahissement total de l'utérus, les multiples procédés d'hystérectomie totale peuvent se discuter, avec résection plus ou moins étendue des ligaments larges lorsqu'ils sont eux aussi infiltrés. Mais il est évident qu'on n'est en droit d'avoir recours à une pareille opération que si l'on est à peu près sûr de l'absence de métastases, et si l'on ne constate aucun noyau de généralisation sur le péritoine, car en pareille occurrence, l'hystérectomie ne serait autorisée que pour remédier à des phénomènes de compression qui seraient immédiatement dangereux pour la vie de la malade.

Nous formulerons de la façon suivante les conclusions générales de ce travail :

I. — Il est nécessaire, pour arriver à la notion du cancer musculaire lisse, d'être bien persuadé que :

a) Le *sarcome n'est pas une entité histologique ;*

b) Le terme « sarcome » fut une étiquette mise sur les productions les plus dissemblables d'origine, même syphilitiques et tuberculeuses;

c) Le démembrement progressif de la classe des sarcomes a marché de pair avec les acquisitions de l'histologie pathologique;

d) Le « sarcome de l'utérus » ne représente pas une notion plus définitive que ne le fut en son temps celle des autres sarcomes, qui furent peu à peu distraits de cette classe trop générale à mesure qu'on les a mieux connus.

II. — *Il n'y a pas de « sarcomes » mais uniquement des tumeurs plus ou moins caractérisées de tissus définis.* Les élé-

ments cellulaires de ces tumeurs dans leur développement reproduisent, sous une forme plus ou moins voisine de l'état adulte, des éléments du tissu point de départ. Ce sont les formes, à cellules trop éloignées du type adulte et difficiles à caractériser, que l'on a à tort englobées dans les « *sarcomes* ».

III. — *L'histogénèse du sarcome de l'utérus* prenant son point de départ dans l'endothélium des vaisseaux (MM. Pilliet Orth, Pfanenstiel, Amann, Coste) n'a été vérifié ni par Pick ni par nous.

L'origine conjonctive (Virchow) n'a plus de défenseur.

L'origine musculaire (V. Kahlden, Williams, Pick) est la seule capable d'expliquer tous les faits.

Il y a un cancer de la fibre musculaire lisse comme de tout tissu.

IV. — Si la transformation des cellules myomateuses en cellules sarcomateuses (Pick) est soutenable pour le leïomyome malin apparaissant dans un ancien et volumineux fibro-myome, elle ne l'est plus pour ce qu'on appelle le *sarcome d'emblée*. Il faut donc admettre que les fibres-cellules que l'on trouve dans les sarcomes utérins ne sont pas les cellules préexistantes de l'utérus ni les cellules d'un myome bénin subissant l'évolution maligne mais qu'elles représentent l'aboutissant naturel du mode évolutif fatal des cellules dites sarcomateuses vers la cellule musculaire lisse; en un mot que les fibres cellules d'un prétendu sarcome signent sa nature musculaire.

V. — La prétendue dégénérescence myxoïde kystique, ou colloïde de certaines tumeurs malignes de muscle utérin, n'est pas une dégénérescence, parce que :

a) Loin d'être des points de diminution de nutrition ces zones mucoïdes sont le siège d'un processus d'accroissement suractif;

b) C'est dans ces zones qu'apparaissent les cellules les plus petites et les plus embryonnaires de la tumeur;

c) Il est un fait d'expérience que ces zones permettent d'affirmer que la tumeur s'accroissait.

VI. — *L'histogénèse de ces zones myxoïdes, pseudokystes,* etc., par des oblitérations vasculaires (Pilliet) n'est pas soutenable; ni M. Pick, ni nous n'en avons constaté. — Si la théorie de l'œdème (de Koster) ne peut être invoquée en tant que processus mécanique généralisé à la tumeur, on peut du moins pour les expliquer admettre des œdèmes partiels, réduits à des territoires vasculaires plus ou moins étendus; ces stases partielles se produisant par écrasement des veines dans la tumeur, les artères plus résistantes continuent l'apport sanguin ; le liquide extravasé est à peu près semblable à celui de l'œdème ordinaire quand il fait irruption au milieu de cellules adultes ; il se charge au contraire de mucine quand il est au contact de cellules jeunes; celles-ci ayant la propriété générale de sécréter de la mucine (Pick).

VII. — Nous démontrons les conclusions précédentes par l'étude de six observations de « myomes malins de l'utérus », qui rentreraient pour les anciennes classifications dans les sarcomes myxoïdes.

VIII. — Nous relatons un cas de « sarcome diffus de la muqueuse » des auteurs, qui paraît nettement être aussi ur leïo-myome malin.

IX. — *Des leïo-myomes utérins et gastriques ont donné des métastases* où les observateurs ont reconnu des cellules musculaires lisses sans cellules dites sarcomateuses (cas de Gouilloud et Mollard, de Brodowski, de Klebs, de Krische, de Langerhans).

X. — Au point de vue clinique le cancer musculaire lisse de l'utérus est décrit déjà en la plupart des classiques sous le nom de sarcome. Son diagnostic se fera plutôt par l'ensemble de signes de présomption que nous avons indiqués que par des symptômes isolés caractéristiques. Le pronostic en est grave, bien que sur 6 de nos malades opérées par hystérectomie, aucune ne soit morte des suites de l'intervention et que quatre qui ont pu être revues au bout d'un an ne présentaient aucune récidive appréciable.

V

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES EFFETS DES TOXINES MICROBIENNES

ET SUR

QUELQUES INFLUENCES CAPABLES DE LES MODIFIER

PAR MM.

J. TEISSIER et **L. GUINARD**

Correspondant de l'Académie de médecine
Professeur à la Faculté de médecine
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

Chef des travaux de physiologie
Chargé du cours de thérapeutique générale
à l'École vétérinaire de Lyon.

(TRAVAIL FAIT AU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING)

I. — LE POUVOIR RÉTENTIF DU FOIE

Nous avons groupé dans ce mémoire l'ensemble des recherches expérimentales que nous avons poursuivies, depuis le commencement de l'année 1895, sur les effets de certaines toxines microbiennes, particulièrement en vue d'étudier quelques influences qui paraissaient devoir les modifier assez profondément.

C'est dans ce but que nous avons été amenés à nous occuper du rôle du foie dans les intoxications par les poisons microbiens et que nous avons entrepris une série d'expériences, dont nous parlerons d'abord, car c'est en les faisant que nous avons été conduits à élargir le cadre de nos investigations.

Le foie a été appelé par Richet le « grand chimiste de

l'économie », et tout ce que l'on sait jusqu'à présent de son rôle physiologique justifie largement ce qualificatif et donne une haute idée de l'importance des fonctions multiples qui lui sont dévolues dans la sécrétion biliaire, la production du sucre, de l'urée, etc.

De plus, placé comme un gros ganglion sur le trajet de la veine porte, le foie reçoit directement les substances diverses qui ont été absorbées dans l'intestin et doivent ainsi le traverser avant d'être diffusées dans la circulation générale.

Ces substances, produits de la digestion, éléments transformés, peptones, dérivés des albuminoïdes, sucre, graisse ; produits de fermentation divers, etc., trouvent dans la glande hépatique un foyer actif qui ne les laisse pas passer sans agir sur elles. Elles peuvent d'abord y être simplement retenues, pour être déversées ensuite lentement dans la circulation ou être rejetées au dehors ; mais la plupart d'entre elles subissent des transformations chimiques qui aboutissent à des destructions ou à la formation de produits nouveaux.

A cette action rétentive et à ces élaborations chimiques, n'échappent pas les poisons introduits par le tube digestif ou injectés directement dans la veine porte, ni les alcaloïdes, ptomaïnes, leucomaïnes et toxines, formés dans l'intestin par un travail anormal ou sécrétés par des microbes.

Ce rôle protecteur du foie, conséquence de son pouvoir rétentif et de sa fonction antitoxique, a vivement intéressé les physiologistes ; il a été particulièrement étudié par Schiff, Heger, Jacques, Bouchard, Roger, Charrin, et a trouvé une excellente démonstration dans l'expérience si suggestive de la fistule d'Eck. Cette expérience, répétée par Halm, Massen, Paulow et Nencki, a prouvé, par la dérivation du sang directement de la veine porte dans la veine cave, que la suppression de la traversée hépatique, permettant la pénétration immédiate des poisons dans la grande circulation, est des plus dangereuses pour l'organisme.

Il est vrai d'ajouter cependant, que, dans ce rôle protecteur contre les empoisonnements d'origine intestinale, le foie peut être devancé et secondé par l'*épithélium intestinal*

qui, dans ces diverses actions ne saurait être considéré comme inactif. Ce fait, entrevu par Thanoffer, annoncé en 1894 par Queirolo, a été confirmé par Stich, Ribbert, Charrin, Denys Répin, et plus récemment par Charrin et Cassin [1].

Mais qu'il soit prévenu ou secondé par l'action première de l'épithélium intestinal, le rôle rétentif et protecteur de la glande hépatique n'en est pas moins fort remarquable et fort utile pour l'économie ; il s'exerce, nous l'avons dit plus haut, sur un grand nombre de poisons minéraux et organiques comme aussi sur les alcaloïdes toxiques qui dérivent de la vie bactérienne.

L'extrait alcoolique de matières pourries, dilué dans les proportions de 1 gramme pour 400 grammes d'eau, doit, pour entraîner la mort, être injecté à la dose de 22 cc. 83 par kilog. d'animal, par le système veineux de la périphérie, alors qu'il faut 54 cc. 2 de la même solution pour produire les mêmes effets en l'injectant dans la veine porte (Ch. Bouchard).

De même, l'extrait alcoolique de matière typhique, injecté par la voie portale, perd près de la moitié de sa toxicité (Roger).

Nous avons constaté nous-mêmes l'importance du rôle protecteur exercé dans certains cas par le foie à l'égard des toxines microbiennes, en essayant sur le chien la toxine du bacille de Nicolaïer.

Voici comment les choses se sont passées :

EXPÉRIENCE I

24 *juin* 1895. — M. Courmont a bien voulu nous remettre de la toxine tétanique, que nous nous proposons d'injecter à deux chiens; la préparation de cette toxine remontant à 3 ans, il y a lieu de supposer que le produit a perdu une partie de son activité ; c'est ce qui nous engage à injecter des doses un peu fortes.

Au premier chien, A, pesant 15 kilog. nous injectons 20 cm. cubes *dans la veine jugulaire.*

Le deuxième chien, B, pesant 12 kilog., en reçoit 18 cm. cubes dans une veine mésentérique.

1. CHARRIN et CASSIN, Fonctions actives de la muqueuse de l'intestin dans la défense de l'organisme (*Société de biologie*, 21 décembre 1895).

Pendant les 4 premiers jours, on n'observe rien d'anormal dans l'état des deux sujets d'expérience; la petite opération faite au chien B, pour atteindre la veine abdominale n'a pas eu de suites fâcheuses, la plaie va très bien et l'animal ne paraît pas s'en ressentir.

C'est le 28 juin seulement qu'on s'aperçoit que le chien A, injecté par la jugulaire, commence à avoir de la contracture. Le chien B n'a encore rien.

29 juin. — La contracture du chien A est plus accusée; les muscles sont tendus et les membres complètement raides. Le chien B n'a toujours rien.

30 juin. — Le chien A est absolument et complètement tétanisé; il reste presque constamment debout, respire avec difficulté; mais parvient cependant à se déplacer dans sa loge, où il change fréquemment de place.

Dans la soirée du même jour, une observation attentive du chien B, injecté par la veine porte, permet de constater les premiers signes d'une tétanisation prochaine.

1er juillet. — Le chien A est trouvé mort dans sa loge. Le chien B est manifestement pris, ses oreilles sont redressées, le trismus est évident et, de plus, la raideur de ses mouvements annonce une contracture rapide.

2 juillet. — La tétanisation du chien B s'est aggravée assez soudainement et dans des proportions excessives; l'animal, étendu sur le flanc, raide comme une barre, ne peut déjà pas se tenir debout. On essaie de le mettre sur ses pattes, mais, malgré tous ses efforts il ne parvient pas à conserver la position. Il fait quelques pas en sautillant et tombe brusquement en avant.

3, 4 et *5 juillet.* — Les symptômes déjà très graves du début se sont progressivement renforcés.

6 juillet. — Aux environs de 11 heures du matin, le chien meurt.

Les différences présentées par nos deux chiens méritent d'être soulignées.

En somme, celui qui a reçu la tétanotoxine dans la jugulaire a pris le tétanos le *quatrième* jour et est mort dans la nuit qui a précédé le *sixième*, tandis que celui qui a été injecté par la mésentérique n'a été malade qu'à la fin de la *sixième* journée et n'est mort qu'au milieu de la *douzième*.

L'action rétentive du foie est ici bien manifeste, mais un détail mériterait peut-être aussi de ne pas être négligé, c'est la différence de la marche de la maladie chez les deux chiens, à partir du moment où elle s'est déclarée.

EXPÉRIENCE II

Nous servant d'une toxine tétanique faible, nous en injectons 10 cm. cubes à deux chiens, nous adressant à la veine jugulaire de l'un d'eux, à une veine mésentérique chez l'autre.

Ces animaux ont été conservés au laboratoire pendant 25 jours et n'ont pas présenté le moindre accident. La plaie abdominale du chien laparotomisé s'est cicatrisée sans complications. Cet insuccès doit être attribué au peu d'activité de la toxine.

EXPÉRIENCE III

20 *juillet* 1895. — M. Courmont ayant bien voulu nous remettre une toxine tétanique très active, nous avons répété l'expérience I.

A un premier chien, A, pesant 15 kilog. et demi, nous injectons 5 cm. cubes de toxine dans la jugulaire.

A un deuxième animal B, pesant 14 kilos, nous injectons 4 cc. et demi dans une veine mésentérique.

Dès le *22 juillet*, soit deux jours après, nos deux animaux sont malades; chez l'un et chez l'autre la tétanisation est bien accusée; il est difficile de saisir une différence dans l'intensité des symptômes.

Ceux-ci ayant apparu dans la nuit, nous n'avons pu savoir quel est le sujet qui a été pris le premier.

Le *23 juillet*, le chien B meurt à 9 heures du matin; le chien A est mort à 2 heures après-midi.

Cette différence dans le moment de la mort, en faveur du chien laparotomisé, que rien, dans la marche de la maladie, ne pouvait faire prévoir, ne nous paraît pas devoir être interprétée dans un sens quelconque.

Dans ce cas l'influence du foie n'a pas été bien apparente.

L'expérience I est plus significative et rentre dans la catégorie de celles qui démontrent que vis-à-vis de certaines toxines microbiennes, la glande hépatique exerce son pouvoir rétentif et protecteur bien connu.

Mais il ne faudrait pas se hâter de généraliser trop vite et de conclure que le foie peut agir de même sur tous les poisons microbiens. Avec quelques-uns d'entre eux il se comporte tout différemment et c'est sur ce fait tout nouveau que nous voulons maintenant attirer plus spécialement l'attention.

II. — LE PASSAGE DE CERTAINES TOXINES MICROBIENNES DANS LE FOIE PEUT AGGRAVER TRÈS NOTABLEMENT LEURS EFFETS.

Certains poisons microbiens, dont nous parlerons plus loin, retenus et emmagasinés dans la glande hépatique, au lieu d'être détruits et lancés à petites doses dans la circulation, peuvent être transformés ou devenir la cause immédiate de la production de produits nouveaux à virulence excessive et rapidement mortelle.

Le foie, loin d'être alors un organe de protection, devient un foyer dangereux pour le sujet toutes les fois que les toxines lui arrivent directement et lui sont amenées par la voie portale.

D'après cela, de même que le ganglion placé sur le trajet des vaisseaux lymphatiques de la périphérie, peut détruire le poison inoculé, l'emmagasiner, ou l'élaborer de telle sorte qu'il le propage avec une intensité plus grande et en quelque sorte comme renforcée, le foie est capable de retenir certaines des toxines qui lui auront été livrées par l'intestin, en exalter la virulence et produire de ce fait des désordres généraux plus redoutables.

Deux faits cliniques nous avaient depuis longtemps particulièrement frappés, et pouvaient faire pressentir ce que l'expérimentation nous a confirmé d'une manière éclatante. On ne saurait nier aujourd'hui, depuis les belles recherches de Chauveau, la fréquence de la tuberculisation par les voies digestives; les chirurgiens, d'autre part, nous ont appris que la grande majorité des pérityphlites ou des appendicites est d'origine tuberculeuse. Or, il est un fait d'observation, c'est que chez les sujets porteurs de semblables lésions, tant que le foie reste indemne, les lésions de généralisation sont constamment retardées; tandis que lorsque le foie se prend, devient douloureux et augmente de volume, il est fréquent de constater, dans un laps de temps très proche, des poussées spécifiques des sommets, souvent même une véritable explosion granulique.

D'autres fois, les choses se passent différemment : un malade, bien portant en apparence, contracte un ictère catarrhal vulgaire ; la température est modérée, il n'y a pas de dépression très prononcée des forces ; mais la jaunisse est traînante, l'état saburral des voies digestives persiste et *le foie reste gros ;* quelques semaines après éclate une hémoptysie, et une tuberculose à évolution plus ou moins rapide, mais généralement telle, en est la conséquence. Il semble véritablement qu'en pareil cas les choses se soient passées comme si on avait poussé une injection de tuberculine dans la veine porte.

Dans une troisième série d'observations, la scène s'ouvre par un état intestinal à forme typhoïde, avec diarrhée, gargouillement dans la fosse iliaque droite, prostration, céphalée, etc., de manière à en imposer pour un début de dothiénentérie ; puis le foie et la rate gonflent, et, quelques semaines après, la généralisation tuberculeuse se fait au niveau des plèvres, le plus souvent du côté droit. A vrai dire, l'envahissement du foie dans l'une ou l'autre de ces alternatives a marqué le signal de l'invasion tuberculeuse : loin de retenir la toxine ou même l'élément pathogène livré par l'intestin, il lui a donné passage, en augmentant, ce semble, sa nocuité.

Une longue série d'expériences et de recherches de laboratoire a mis directement ces faits en évidence et démontré ce rôle nouveau que nous attribuons au foie et que nous avons signalé pour la première fois dans une note à l'Académie des sciences.

En somme le fait essentiel qui ressort de nos expériences est le suivant :

Le foie est susceptible d'aggraver les effets de certaines toxines microbiennes quand, au lieu de les injecter par une veine quelconque, on les introduit par une veine appartenant au système porte.

C'est ainsi que les choses se passent avec le poison du *pneumobacillus liquefaciens bovis*, avec la *toxine diphtérique* et avec la *malléine.*

Nos premières recherches remontent au mois de juillet

1895; presque toutes ont été faites sur le chien, car cet animal offre une sensibilité beaucoup plus grande que le lapin aux poisons microbiens dont nous venons de parler.

Dans l'exposé qui va suivre, et que nous croyons utile de présenter avec quelques détails, nous grouperons nos expériences par séries, mettant toujours en parallèle celles qui ont été faites dans des conditions semblables.

III. — RENFORCEMENT DES EFFETS DE LA PNEUMOBACILLINE PAR L'INJECTION DE CETTE TOXINE DANS UNE VEINE MÉSENTÉRIQUE.

IV. — EXPÉRIENCE DU 9 MAI 1895

Nous nous servons d'une culture très active de *pneumobacillus liquefaciens bovis* (pneumobacilline) dont les germes ont été tués par un chauffage convenable.

Deux chiens reçoivent cette toxine, l'un dans une veine fémorale, l'autre dans une veine mésentérique; les résultats obtenus sont les suivants.

A. *Injection dans la fémorale.* — Chien en bonne santé, 18 kilog., injection de 5 cm. cubes de pneumobacilline dans une fémorale. Presque aussitôt après l'injection, l'exploration du pouls permet de constater des troubles cardio-vasculaires immédiats et assez intenses; le cœur est très accéléré, la pression baisse, la respiration est profondément troublée.

L'animal, qui au début s'agitait beaucoup, est calmé ou paraît calmé par la toxine, il a même une attitude somnolente; il salive abondamment mais ne vomit pas.

Cet état de choses ne s'aggrave pas; progressivement l'animal se rétablit, et pendant les deux premières heures qui suivent l'injection. nous ne voyons rien d'anormal dans son état.

Après ce temps il redevient triste, s'agite par moments et a deux défécations normales. 2 h. et demie après environ, les nausées et les vomissements apparaissent, les symptômes s'aggravent lentement; et après quatre heures la dysentérie succède à la simple diarrhée. Le sujet s'affaiblit progressivement; son pouls très accéléré est mou, facilement dépressible; température 40°,3.

Cet animal est reconduit dans sa loge le soir à 6 h. 30.

10 mai. L'animal est dans un état de dépression extrême, il reste étendu sur le flanc, se relevant seulement pour rejeter par le rectum un liquide sanguinolent, d'odeur fade et fort désagréable. Température 39°,7.

Cet état persiste toute la journée du 10.

11 mai. Notre chien est mort dans la matinée, 40 heures environ après l'introduction de la toxine dans la veine.

Autopsie. — Comme dans les expériences que l'un de nous a publiées avec Artaud, nous avons noté, à l'ouverture du cadavre, le sang noir, incoagulé, ressemblant à une gelée de groseille fluide et rougissant très difficilement à l'air. La rate et les reins sont congestionnés; les poumons œdémateux et congestionnés également. Le foie pèse 611 grammes, il est gonflé, rempli d'un sang noir. — La muqueuse de l'estomac et de l'intestin, un peu épaissie, est recouverte d'un mucus jaunâtre. Le tube intestinal est plein d'un sang noir incoagulé.

B. *Injection dans une veine mésentérique.* — Chien âgé, en parfaite santé, 15 kilog. On ouvre la cavité abdominale sur la ligne blanche, sans anesthésie. Le sujet se défend un peu, mais on parvient à limiter la sortie des anses intestinales et à injecter sans accident 4 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique. L'anse intestinale réintégrée et la petite ouverture de l'abdomen fermée, l'animal est mis à terre.

Pendant et aussitôt après l'injection, on a surveillé le cœur et le pouls, mais *on n'a rien vu de particulier de leur côté;* il n'y a pas eu non plus de salivation, de tendance au sommeil, etc. : en somme, les symptômes constatés chez le chien A ont fait défaut.

Pendant les trois premiers quarts d'heure, les choses restent en cet état, mais une heure ne s'est pas écoulée que le sujet a déjà une apparence bien triste. Les nausées et les vomissements apparaissent pour être suivis bientôt de défécations qui deviennent bientôt diarrhéiques et dysentériques.

Deux heures après, le chien se tient à peine debout, il est affaissé sur son train postérieur, la tête basse, ne se déplaçant que pour vomir. Température 40°,5.

2 h. et demie après l'injection, l'animal est sur le flanc; son état paraît très grave; le cœur est très accéléré et le pouls à peine perceptible; la salive coule assez abondamment; la prostration est extrême et quand le soir, à 6 h. 30, on veut reconduire le sujet dans sa loge, il peut à peine marcher.

10 mai. Le chien est mort dans les premières heures du jour, soit 17 heures environ après l'introduction de la pneumobacilline dans sa veine mésentérique.

Autopsie. — L'état du sang et des organes parenchymateux est celui que l'on a relevé chez le chien A. L'estomac et l'intestin sont congestionnés, le dernier sur toute sa longueur, mais un peu plus au niveau de l'anse sortie au moment de l'injection; mais il n'y a pas d'hémorrhagie ni de complication péritonéale. Le tube intestinal contient une quantité notable d'un sang noir et incoagulé.

Foie volumineux, 395 grammes, gorgé de sang présentant par points

des petites taches blanchâtres avec des petites plaques un peu en saillie.

Cette dernière particularité que nous retrouverons encore, nous occupera plus loin d'une façon plus spéciale.

V. — EXPÉRIENCE DU 8 JUIN

A. — Petit chien mouton, 8 kilog., 3 ans environ, en bon état.

Injection de 2 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine fémorale.

Des troubles immédiats du cœur, de la pression, de la respiration, de la salivation, etc. se sont montrés; cependant ce sujet n'a pas présenté l'apparence somnolente du sujet A de l'expérience IV. — Ces premières manifestations se sont rapidement dissipées et ce n'est que 1 h. et demie environ après l'injection que se sont montrés, en s'accusant progressivement : vomissements, défécations, diarrhées, dysentérie, etc., etc.; le facies du sujet est triste, mais malgré cela le chien reste debout, s'intéressant fort bien à ce qui se passe autour de lui, et marche sans peine jusqu'au chenil.

Le lendemain, 9 *juin*, l'animal est dans un état de faiblesse assez grave; cependant il peut venir jusqu'au laboratoire où il est sacrifié, par section du bulbe, 26 *heures* exactement après le début de l'expérience.

Autopsie. — Congestion de tous les organes. — La muqueuse stomacale est rouge; l'intestin est rempli d'un liquide sanguinolent, noirâtre; sa muqueuse épaissie est uniformément rouge.

Le foie, gorgé d'un sang noir, pèse 205 grammes.

B. — Petit chien, 10 mois, 9 kilog., en parfaite santé.

Ouverture de l'abdomen sur la ligne blanche; le sujet se défend énergiquement, et on a quelque peine à s'opposer à la sortie des intestins par l'incision. On parvient cependant à injecter 2 cm. cubes de pneumobacilline dans *une veine mésentérique.*

Pendant et après l'injection, nous ne percevons pas les troubles primitifs du début; cependant, après l'opération, le petit chien, très gai auparavant, se cache dans un coin du laboratoire et ne veut pas en sortir.

Trente-cinq minutes après, surviennent les vomissements, les défécations diarrhéiques et tous les signes de l'intoxication secondaire qui se succèdent avec une soudaineté qui nous surprend.

Le sujet est plongé dans une prostration profonde, il salive abondamment et vomit, avec de grands efforts, très fréquemment; la respiration est profondément troublée. Quand on le compare au sujet A, on est frappé par la différence très notable et la gravité des symptômes qu'il présente. Bientôt, il est incapable de se tenir debout; il reste sur le flanc, n'ayant plus la force de se relever pour déféquer; un liquide noirâtre fortement teinté de sang s'échappe par l'anus.

Pour reconduire cet animal au chenil, on est dans l'obligation de le

porter, et le lendemain, 9 *juin*, on le trouve mort. Il a dû mourir dans la première partie de la nuit du 8 juin, car la rigidité cadavérique a déjà disparu et le cadavre sent assez mauvais; on peut, sans exagération, admettre que la mort est survenue 16 *heures* environ après l'injection.

Autopsie. — Sang noir incoagulé, poisseux, ressemblant à un sirop de groseille. Tous les organes sont hyperhémiés et congestionnés; la muqueuse digestive est très malade; hémorrhagie intestinale abondante.

Le foie, énorme, gorgé de sang, pèse 370 grammes; à sa surface on voit des points blancs très légèrement en saillie.

VI. — EXPÉRIENCE DU 13 JUIN

A. — Petite chienne, 9 kilog., injection de 10 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire. Troubles cardiaques, circulatoires, respiratoires, salivaires, etc. aussitôt après l'injection, mais fugaces.

Les symptômes toxiques secondaires, déjà décrits, apparaissent au bout de 55 minutes et sont devenus assez rapidement très graves. La mort est survenue *17 heures* après l'injection, dans la nuit du 13 au 14 juin.

Autopsie. — Les lésions intestinales sont particulièrement graves; on note une entérite violente avec extravasation d'un sang noir presque pur; une véritable hémorrhagie intestinale.

Foie pesant 200 grammes, ayant quelques taches blanches.

B. — Petit chien, 6 kilog. injection de 8 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique.

Pendant cette petite opération, le sujet ne s'est pas défendu et il n'y a pas eu le moindre incident; pas de troubles primitifs apparents. Après 30 minutes, les manifestations toxiques se sont montrées; l'animal a eu des vomissements fréquents, paraissant très pénibles à cause des efforts extrêmement violents qui les accompagnaient; diarrhée, dysentérie, prostration, faiblesse du cœur et hypotension artérielle, tout s'est succédé avec une soudaineté exceptionnelle, de telle sorte que l'animal, injecté à 10 heures du matin, est mort à 3 heures après midi, soit *cinq heures* seulement après le début de l'expérience.

Autopsie. — Malgré la rapidité avec laquelle les choses ont marché, les lésions déjà vues dans nos précédents essais n'ont pas fait défaut. Les viscères sont congestionnés, le sang est noir, poisseux, irisé; l'intestin, dont la muqueuse est très rouge, contient une assez grande quantité d'un sang noir. Foie volumineux, pesant 290 grammes.

VII. — EXPÉRIENCE DU 27 JUIN

Chien très vieux, mais en bon état, 15 kilog.

Injection de 30 cm. cubes de pneumobacilline, dans le système porte, à 10 heures du matin. Pas d'effets immédiats apparents; mais, une demi-heure après, surviennent les vomissements et les défécations;

l'animal est triste et paraît très fatigué par les efforts violents qu'il fait pour vomir.

Les excréments qu'il rejette, d'abord simplement ramollis, deviennent de plus en plus fluides, et dans la soirée une sorte de sérosité jaunâtre s'échappe presque constamment par l'anus. A 5 heures, l'état de faiblesse de notre sujet est extrême; on le reconduit dans sa loge, où on le trouve mort le même jour à 9 heures du soir. La toxine l'a tué en un peu moins de *onze heures*.

Autopsie. — Le lendemain, à 9 heures du matin, le cadavre est déjà dans un état de putréfaction avancé et sent très mauvais. L'intestin est rempli d'un liquide séro-sanguinolent, le foie est en putrilage et répand une odeur infecte.

Nous n'avons pas pu, le même jour, soumettre un autre animal à une injection par une veine jugulaire, mais on peut faire la comparaison avec les sujets des autres séries et constater que la gravité des symptômes et la rapidité de la mort, dans ce cas, sont en rapport avec ce que nous avons déjà vu.

VIII. — EXPÉRIENCE DU 4 JUILLET

A. — Chien noir, 14 kilog., température 39°,1. Injection de pneumobacilline dans une jugulaire à raison de 3 cm. cubes par 5 kilog., à 7 h. 55 du matin. Troubles primitifs apparents et bruyants, qui disparaissent assez vite. L'animal conserve une attitude absolument normale jusqu'à 9 h. 5. A ce moment surviennent des vomissements abondants, suivis, à cinq minutes d'intervalle, d'efforts de défécation.

Entre chaque série de vomissements, l'état général du sujet n'est pas trop mauvais, du moins en apparence.

9 h. 20. Vomissements répétés et pénibles.

10 heures. L'animal est couché dans une attitude assez naturelle, sa température est à 39°,4.

11 heures, température 40°,7.

12 heures, température 40°,3; même état général.

2 h. 15, température 39°,8; l'état général de ce chien est assez bon.

3 h. 30, température 39°,1; le sujet a bon œil, il s'intéresse à ce qui se passe autour de lui et paraît dans un état normal.

4 heures, température 39°,1; l'animal accepte et mange quatre foies de lapin qu'on lui donne.

5 heures, température 39°,1.

6 heures, température 39°,4. Le chien parait plus triste qu'auparavant; il n'a pas eu de vomissements ni de diarrhée, mais il est très faible et se tient à peine debout.

On le reconduit dans sa loge.

Le lendemain, *5 juillet*, l'animal est couché sur le flanc et refuse de se lever; tristesse profonde et inappétence absolue; *6 juillet*, même état; *7 juillet*, le sujet va un peu mieux.

8, 9 et *10 juillet.* Le mieux s'est accusé et l'animal paraît sauvé.

La suite a justifié cette prévision, l'animal s'est rétabli complètement.

B. — Chien jaune, 14 kilog., température 38°,9. Injection de pneumobacilline, dans une veine mésentérique, à 8 h. 15, 3 cm. cubes par 5 kilog. Pas d'effets immédiats apparents, mais l'animal devient rapidement triste, et, à 8 h. 45, surviennent les premiers vomissements avec efforts de défécation non suivis de résultats.

Cet état s'aggrave progressivement, les vomissements se succèdent, et les défécations diarrhéiques apparaissent. Le sujet conserve presque constamment l'attitude debout, son facies est triste et grippé.

9 h. 25, série de vomissements répétés, avec efforts violents; l'animal est très malade.

10 heures, température, 40°,3.

10 h. 55. La diarrhée est très accusée et les vomisssements n'ont pas cessé, se montrant à intervalles assez réguliers, toutes les 12 à 15 minutes.

11 heures, température 41°,5.

12 heures, température, 41°,6; l'animal, toujours très affaibli, a eu encore des vomissements.

2 heures, température 40°,9, selles sanguinolentes. Le sujet, très abattu, est indifférent à tout ce qui se passe autour de lui.

4 heures, température 40°,3. Le sujet est sur le flanc, dans l'impossibilité de se tenir debout, il expulse avec ténesme 50 à 60 cm. cubes de matières chargées de sang.

5 heures, 39°,7. La dysentérie s'aggrave, l'état général est très mauvais.

6 heures, 40°,5. Notre chien a perdu toutes ses forces; il rejette sans se déplacer des matières sanguinolentes, et même du sang pur.

6 h. 30. On note quelques secousses choréiformes dans les muscles de la face et des membres.

6 h. 45. Les secousses sont plus fréquentes; le sujet est secoué par des contractions assez brusques et des mouvements d'agitation des membres.

6 h. 55, température 39°,5. Pendant qu'on prend la température, l'animal meurt dans un dernier spasme, au milieu d'efforts de vomissements, avec expulsion de matières sanguinolentes.

Mort *dix heures quarante-cinq* après l'injection.

Autopsie. — Lésions viscérales précédemment décrites; l'intestin est plein d'un sang noir et incoagulé qui le transforme presque en un gros vaisseau sanguin. Sa muqueuse est très rouge; foie gorgé de sang avec piqueté hémorrhagique et quelques points blancs. Poids 397 grammes.

Nous avons rapporté cette dernière expérience avec tous ses détails, car, au milieu des autres, elle s'est signalée par

la survie du chien empoisonné par la jugulaire, alors que celui qui a reçu la toxine dans une mésentérique est mort en 10 h. 45, après avoir été très malade.

C'est ce que nous avons obtenu une fois encore dans une expérience faite dans des conditions un peu analogues.

IX. — EXPÉRIENCE DU 12 JUILLET 1895

A. — Chien boule, 13 kilog. Injection de pneumobacilline dans une jugulaire, à raison de 4 cm. cubes par 5 kilog., à 10 h.30 du matin. — Les premières manifestations se sont dissipées assez rapidement.

11 h. 5, Premiers vomissements.

11 h. 15, Vomissements répétés et pénibles.

12 h. 10. Nouveaux efforts et vomissements répétés.

12 h. 30. Le chien est assis sur son train postérieur, il paraît assez abattu.

1 h. 45. Vomissements répétés et très pénibles.

6 heures. Même état; le chien n'a pas eu de vomissements depuis 2 heures, mais il paraît assez abattu.

13 juillet. — On trouve le sujet sur le flanc, mais il se relève à l'appel de la voix. Il a un regard mort, mais dans la loge, on ne relève pas trace de vomissements. Il n'y a pas eu non plus de diarrhée ni de dysentérie. Toute la journée se passe ainsi.

14 juillet. — On voit l'animal le matin, il paraît aller un peu mieux.

15 juillet. — Le mieux de la veille s'est accusé, notre sujet se tirera probablement d'affaire.

15-17-18 juillet. — On peut affirmer un rétablissement définitif.

B. — Chien roquet, 11 kilog. Injection de pneumobacilline dans une veine mésentérique à raison de 4 cm. cubes par 5 kilog. à 10 h. 40 du matin.

Pas d'effets apparents au moment de l'injection, simplement un peu d'accélération respiratoire.

11 h. 30. Depuis 15 à 20 minutes notre animal paraît très triste, et à ce moment, il a des vomissements et des efforts de défécations fréquents.

12 h. 30. Le chien est couché, abattu et paraît souffrir beaucoup.

1 heure. Efforts de vomissements répétés, sans rejet de matières.

1 h. 45. Même état, les vomissements ont cessé.

6 heures. L'animal est en état de prostration extrême. Température 39°.

13 juillet. — Le chien, que l'on trouve très malade en arrivant au laboratoire à 7 heures du matin, meurt à 8 h. 15, soit *vingt-trois heures et demie* après le début de l'expérience.

Cette première série d'expériences, faite avec la pneumobacilline, contient un certain nombre de détails intéressants

que nous avons enregistrés dans chaque observation et sur lesquels nous reviendrons un peu plus loin, mais auparavant, nous devons donner le résumé d'essais de même nature tentés plus récemment et qui ne nous paraissent pas dépourvus d'intérêt.

La pneumobacilline qui nous a servi au mois de juin 1895 a été conservée au laboratoire dans un endroit frais; mais un essai sur le chien, fait le 7 janvier 1896, et dont nous parlerons bientôt, nous ayant permis de supposer qu'elle s'était modifiée dans ses effets sinon dans son activité, nous nous en sommes servis pour répéter encore les expériences d'injections comparatives par la voie portale et par la jugulaire.

En conséquence, on en a injecté, à raison de un demi-centimètre cube par kilog. à trois chiens, également résistants, dont deux l'ont reçue dans la jugulaire, le troisième dans une veine mésentérique. Or, contrairement à ce que nous avons toujours vu jusqu'à présent, les deux premiers, après avoir été très malades, sont morts 36 heures environ après l'injection, tandis que le troisième, après avoir présenté des symptômes aussi graves et aussi alarmants, s'est rétabli peu à peu et s'est complètement tiré d'affaire.

Ce résultat, qui, au milieu des autres, paraît être en rapport avec une modification du poison, nous a intrigués beaucoup, aussi avons-nous songé à répéter les mêmes expériences avec ce qui nous restait de notre provision de culture du mois de juin 1895. Nous l'avons fait un peu plus tard et l'on va voir que nous aurions eu grand tort de conclure trop vite à une modification de la toxine.

X. — EXPÉRIENCE DU 28 AVRIL 1896

Une culture de *pneumobacillus liquefaciens bovis* datant du mois de juin 1895, mais non encore stérilisée, est soumise à l'action de la chaleur pour réaliser sa stérilisation; c'est de cette culture dont nous nous servons pour faire les essais suivants.

A. — Chien de forte taille, 25 kilog.

Injection de 14 cm. cubes 1/3 (1/2 cm. cube par kilog.) de pneumobacilline dans une veine mésentérique.

Cet animal n'a rien présenté au moment de l'injection, mais il a été malade assez promptement et son état s'est rapidement aggravé. Tous

les symptômes précédemment décrits se sont déroulés avec une intensité considérable, de telle sorte que le sujet, injecté à 9 heures du matin, est mort le même jour à 5 heures soit *huit heures* après le début de l'expérience.

Autopsie. — Comme toujours, nous relevons les lésions congestives graves des viscères; l'intestin, dont la muqueuse est rouge violacé, contient près de 300 cm. cubes d'un sang noir, brillant et incoagulé. Le foie est gorgé de sang et montre à sa surface les taches blanches légèrement en saillie du foie infectieux.

B. — Chien, 18 kilog., en bon état.

On lui injecte 9 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire. Symptômes primitifs non douteux, suivis, après une phase de repos assez courte, de manifestations secondaires graves. L'animal a vomi, a eu des défécations diarrhéiques puis dysentériques, de la prostration, etc., mais il a résisté à l'intoxication et, après avoir été très malade pendant quatre jours, s'est rétabli peu à peu et n'est pas mort.

C. — Grosse chienne, 34 kilog. en parfait état de santé. Injections de pneumobacilline dans une jugulaire à raison de 1/4 de cm. cube par kilog.

Cette bête a présenté toute la série des manifestations ci-devant décrites; mais ces manifestations se sont dissipées peu à peu, de telle façon que le 30 avril, c'est-à-dire le deuxième jour après l'expérience, on pouvait la considérer comme hors de danger. Cependant, ce même jour, une chose nous frappait, c'était l'impossibilité de se tenir debout que présentait notre chienne, qui, étendue sur le flanc, et bien qu'ayant un facies excellent, était comme paralysée du train postérieur.

Quand on cherchait à la relever, elle se défendait aussi énergiquement qu'elle le pouvait et poussait des cris de douleur dès que ses pattes rencontraient le sol; d'ailleurs, elle ne parvenait pas à rester debout, car dès qu'on cessait de la soutenir, elle s'affaissait brusquement sur son train postérieur et tombait lourdement.

Cette chienne est restée dans cet état pendant neuf jours, redressant un peu son train antérieur pour prendre sa nourriture, mais ne cherchant pas à se relever. Peu à peu cette sorte de paralysie s'est améliorée, et quinze à dix-huit jours après il n'en restait plus trace.

Nous reviendrons plus loin sur les troubles nerveux que nous a ainsi donnés la pneumobacilline et sur les circonstances particulières que présente cette modification de ses effets.

En somme, à part quelques différences dans son activité et dans les caractères de certains symptômes produits, nous ne pouvons pas, croyons-nous, trouver l'explication des résultats de l'expérience du 7 janvier 1896 dans le seul vieillissement de notre pneumobacilline. Mais quelle que soit

l'explication admise, les faits conservent toute leur valeur, et l'on ne peut que les accepter tels qu'ils se sont montrés. — Nous tâcherons de les interpréter plus loin, mais auparavant nous en avons d'autres à exposer.

En effet, il nous a paru intéressant de savoir si d'autres toxines peuvent se comporter comme la pneumobacilline et montrer une aggravation de leurs effets à la suite de leur introduction immédiate dans la circulation porte.

Nous avons donc soumis aux mêmes épreuves, toujours chez le chien, la toxine diphtérique, la malléine et la tuberculine.

IV. — LES EFFETS DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE SONT AGGRAVÉS PAR L'INJECTION DANS LE SYSTÈME PORTE.

La toxine diphtérique dont nous nous sommes servis, dans les expériences qui vont suivre, nous a été très obligeamment remise par M. le docteur Nicolas, chargé de la préparation *du sérum* au laboratoire de M. le professeur Arloing.

XI. — EXPÉRIENCE DU 24 JUIN 1895

A — Gros chien Saint-Bernard, 36 kilog., jeune et plein de vigueur, température 39°. Injection de toxine diphtérique dans la veine jugulaire, à raison de 2 cm. cubes par 5 kilog., à 11 heures du matin. Aucune modification apparente au moment et aussitôt après l'injection; l'animal a conservé toute sa gaîté.

12 heures. Température 39°,1.

1 heure. — 39°,4.

1 h. 32. Premiers vomissements muqueux, qui se succèdent et se montrent presque toutes les dix minutes jusqu'à 2 h. 30.

2 h. 30. Température 40°,3. L'animal est très essoufflé, les efforts de vomissements paraissent l'avoir fatigué beaucoup. Il reste en décubitus sterno-costal; il a une respiration très accélérée, et parfois fait entendre des plaintes; à 2 h. 35, 2 h. 45, 2 h. 55 et 3 h. 8, le sujet a encore des efforts de vomissements d'une grande violence, avec expulsion de matières muqueuses qui commencent à se teinter de sang.

3 h. 30. Température 39°,9.

3 h. 40. Vomissements et défécations sanguinolentes.

L'animal paraît beaucoup plus déprimé; il reste moins longtemps

couché et garde volontiers l'attitude debout, la tête basse, le regard mort, comme la plupart des chiens empoisonnés par la toxine diphtérique.

4 h. 30. Température 40°,1.

5 h. 30. Température 39°,4 ; l'état général est toujours très alarmant, la respiration est bruyante et à l'exploration du pouls on note l'accélération du cœur et l'hypotension artérielle ; le sujet est reconduit dans sa loge.

25 juin. — Quand le garçon arrive au laboratoire, à 5 h. 30 du matin, il trouve le chien sur le flanc, ayant perdu toute sensibilité.

Mort aux environs de 5 h. 45, *dix-huit heures* après l'injection.

Autopsie. — Nous trouvons à l'ouverture du cadavre toutes les lésions graves déjà décrites chez les animaux empoisonnés par la toxine diphthérique. Congestion des viscères, entérite avec coloration rouge des matières intestinales. Le foie est très volumineux, il pèse 670 grammes ; sa surface est marbrée de taches alternativement foncées et claires ; sur la coupe même marbrure ; du sang s'écoule en abondance.

B. — Chien de chasse, très vigoureux, pesant 21 kilog., température 38°,6. Injection de toxine diphtérique dans une veine mésentérique, à raison de 2 cm. cubes par 5 kilog. La petite opération se fait sans aucun incident à *10 h. 55 du matin.* L'animal, remis à terre, est aussi gai qu'auparavant ; il répond toujours aux caresses et se préoccupe seulement un peu de sa plaie abdominale, sur laquelle il donne quelques coups de langue.

Il accepte et prend avec de grandes manifestations de contentement les petits morceaux de viande qu'on lui offre.

11 h. 40. Depuis un moment notre sujet a perdu sa gaieté, il est beaucoup moins expansif qu'au début de l'expérience.

12 heures. Température 38°,9. La tristesse de notre chien s'est accentuée, il répond à peine aux caresses et refuse ce qu'on lui offre.

12 h. 15. Premiers vomissements avec efforts violents.

1 heure. L'animal est très abattu, il reste debout, la tête basse appuyant sur le sol par le bout du nez.

1 h. 35. Vomissements abondants et paraissant très pénibles, la respiration est discordante et plaintive.

1 h. 38. Température 39°,1.

2 h. 20. Nouveaux efforts de vomissements répétés coup sur coup, à des intervalles rapprochés, l'animal est dans un état de prostration extrême.

2 h. 35. Température 39°,2.

3 h. 45. Le sujet vomit toujours, ce qui paraît le faire souffrir beaucoup, car les efforts qu'il fait sont accompagnés de plaintes bruyantes. Du reste il peut à peine se tenir debout.

3 h. 48. Vomissements et défécations sanguinolentes ; le chien très abattu se couche et prend fréquemment le décubitus latéral.

4 h. 15. Température 39°,4.

4 h. 35. Température 39°,3. Le décubitus est permanent.

5 h. 35. L'animal est porté dans sa loge avec le témoin qui a reçu la toxine dans la jugulaire.

On vient le voir à 9 h. 30 du soir et on le trouve étendu, presque inconscient et insensible.

La respiration est lente, son pouls à peine perceptible est très accéléré.

Le 25, à 5 h. 30, on le trouve mort et déjà froid. L'examen du cadavre qui déjà répand une odeur infecte permet de faire remonter la mort à 10 ou 11 heures du soir, soit *douze heures* environ après le commencement de l'expérience.

Autopsie. — Lésions identiques à celles que l'on voit habituellement. Congestion générale des viscères; entérite; foie hypertrophié; pèse 565 grammes; il est gorgé d'un sang noir, mais sa coloration est altérée par un commencement de putréfaction assez avancée.

XII. — EXPÉRIENCE DU 9 JUILLET 1895

A. — Chien de forte taille, pesant 40 kilog., température 39°,4. Injection de 32 cm. cubes de toxine diphtérique dans la jugulaire à 5 h. 10 du matin. Pas de troubles primitifs apparents; l'animal reste calme pendant les deux premières heures qui suivent l'introduction de la toxine dans sa veine.

7 h. 10. Par deux fois l'animal a eu des vomissements muqueux; il est triste mais ne paraît pas très abattu. La matinée et l'après-midi se passent sans autre incident.

Le soir à 9 heures, notre chien est dans le même état, sa température est à 39°,1.

Le *10 juillet*, on revoit le sujet, il est manifestement malade, et pendant la nuit a fait des excréments glaireux.

La respiration est accélérée, le pouls rapide, mais encore assez perceptible.

A 9 h. 30 du matin, l'animal est en décubitus sterno-costal; il s'intéresse encore à ce qui se passe autour de lui, température 40°,1.

Peu à peu les manifestations toxiques s'aggravent et la mort survient à 11 h. 55 du matin, soit *trente et une heures* après l'injection.

Autopsie. — Lésions intestinales ordinaires.

Le foie pèse 1 kg. 050, il est congestionné et montre de nombreuses taches blanches, la rate est violacée et présente des taches ecchymotiques.

B. — Chien dogue, vigoureux, 25 kilog., température 39°,6. Injection de 20 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique à 4 h. 50, du matin.

6 heures. Température 39°,9. Le chien paraît malade, il reste debout, la tête et la queue basse, et salive abondamment.

7 h. 12. Vomissements répétés de matières fortement chargées de bile.

9 h. 15. Température 39°,4; le sujet est triste, il a de fréquentes nausées et vomit encore à différentes reprises.

Depuis 10 heures du matin jusqu'au soir, nous ne voyons rien de bien particulier, sinon une aggravation de l'affaiblissement de notre animal que l'on reconduit dans sa loge où on le retrouve dans le même état à 9 h. du soir.

10 juillet. — Notre chien est sur le flanc, incapable de se déplacer et de se tenir debout; à 6 h. 30 du matin il a 40°,5 de température; son pouls est misérable, à peine perceptible et très accéléré; respiration lente et difficile.

9 h. 30. Température 40°,6. Les symptômes se sont particulièrement aggravés, l'animal a perdu toute conscience et toute sensibilité.

Il meurt à 10 h. 15, soit *vingt-neuf heures* après l'injection.

Autopsie. — Congestion des viscères, entérite et coloration des matières contenues dans l'intestin. Le foie pèse 720 grammes; il présente à sa surface de nombreux points blancs.

Dans cette expérience, la différence entre le moment de la mort de nos deux chiens n'est pas très grande, bien qu'en faveur du chien B, qui a reçu le poison dans la veine mésentérique et est mort deux heures plus tôt; cette différence est beaucoup plus éloquente si l'on tient compte aussi de la gravité des symptômes observés chez le même chien B.

XIII. — EXPÉRIENCE DU 16 MARS 1896

A. — Chien de race commune pesant 24 kilog., température 38°,9. Injection de toxine diphtérique dans la jugulaire (1 cm. cube par kilog.), à 10 h. 25 du matin.

Au moment de l'injection, l'animal a eu une nausée et un effort de vomissement.

12 heures. Température 38°,8. Depuis le commencement de l'expérience le sujet n'a rien présenté d'anormal, ni tristesse, ni vomissements, ni troubles digestifs quelconques.

Il reste dans cet état jusqu'au lendemain 17 mars à 10 h. 10 du matin, heure à laquelle on note plusieurs efforts de vomissements avec rejet de liquides rougeâtres.

A partir de ce moment, l'animal devient et reste triste, il a encore quelques nausées, fait des excréments diarrhéiques et meurt le soir du même jour vers les 10 heures; *trente-six heures* après l'injection.

Autopsie. — Comme particularité, et afin de ne pas répéter toujours les mêmes descriptions, nous notons des lésions profondes du foie, qui présente de nombreux points blancs.

B. — Chien de 19 kilog., température 38°,9. Injection de 19 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine mésentérique (1 cm. cube par par kilog.), à 10 heures du matin, sans aucun accident immédiat.

Rien d'anormal jusqu'à 2 heures de l'après-midi; à ce moment l'animal est manifestement inquiet et abattu.

2 h. 50. Vomissements muqueux répétés et abondants.

3 heures. Température 38°,9.

3 h. 55. Efforts de vomissements paraissant fort pénibles; le sujet est très malade.

5 heures. Température 39°,1. Nouveaux efforts de vomissements. Pendant le reste de la soirée, à part l'aggravation de l'état général, on n'observe rien de particulier.

17 mars. Notre chien est en décubitus latéral, très affaibli; il a vomi pendant la nuit et a eu des défécations teintées de sang.

9 h. 50. Nouveaux efforts de vomissements.

11 h. 10. Défécations sanguinolentes copieuses.

12 heures. Le sujet est dans la dernière phase de l'intoxication; il est inconscient et insensible.

1 heure. Même état; des matières fortement chargées de sang sortent spontanément et sans efforts de l'anus.

Mort à 2 h. 20 de l'après-midi, *vingt-huit heures* après l'injection.

Autopsie. — Lésions gastro-intestinales graves, entérite avec épaississement de la muqueuse et épanchement d'un sang noir dans la cavité intestinale. Foie tuméfié, présente quelques rares taches blanches.

XIV. — EXPÉRIENCE DU 18 MARS 1896

A. — Gros chien Terre-Neuve, 40 kilog. Injection de 20 cm. cubes (1/2 cm. cube par kilog.) de toxine diphtérique, dans la veine jugulaire à 10 h. 5 du matin.

Pas d'efforts immédiats appréciables.

11. 30. L'état du sujet n'a pas changé.

1 h. 45. L'animal va aussi bien que possible; on le fait conduire à la Faculté de médecine avec le chien B.

Pendant tout l'après-midi notre chien n'a rien présenté d'anormal, il n'a pas eu de vomissements.

15 mars. — L'animal a paru triste et malade pendant toute la journée, mais le garçon qui l'a surveillé prétend qu'il n'a pas eu de vomissements ni de défécations.

21 mars. — Le chien va aussi bien que possible; on le ramène à l'Ecole vétérinaire où il est conservé pendant un mois encore.

B. — Chien de berger, de forte taille, 28 kilog. Injection de 14 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique. L'opération s'est faite sans incidents ni accidents, à 10 h. 15 du matin.

11 h. 30. A part un peu de tristesse, l'état du sujet ne paraît pas avoir changé.

12 h. 20. Efforts de vomissements et rejet de mucus stomacal. Le chien est assez abattu.

1 h. 45. Avec le gros chien A, l'animal est conduit à la Faculté de médecine sur une carriole. En route il a vomi.

De 2 à 4 heures, notre sujet a vomi souvent; particulièrement chaque fois qu'il buvait. On le présente aux élèves qui suivent le cours de pathologie interne.

Il paraît très faible, mais cependant, il conserve encore une attitude normale.

Nous le laissons au laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté, où il meurt dans la nuit du 19 au 20 mars.

Cette expérience, faite en vue d'une démonstration, manque de détails, car nous n'avons pu suivre nos sujets pendant toute sa durée; mais, abstraction faite de la marche des symptômes, elle est intéressante, car nous y voyons qu'un chien de forte taille a résisté à une dose d'un demi-centimètre cube de toxine par kilogramme, alors qu'un autre animal était tué en 40 heures environ par la même quantité de poison.

XV. — EXPÉRIENCE DU 20 AVRIL 1896

A. — Petit chien noir, 16 kilog. Injection de 15 cm. cubes de toxine diphtérique dans la jugulaire à 11 h. 30 du matin.

Depuis le moment de l'injection, pendant toute l'après-midi et pendant la soirée, nous n'avons rien noté dans l'état de ce petit chien.

21 avril. — Nous revoyons notre sujet à 8 heures du matin, il paraît aller très bien et accepte les aliments qu'on lui donne.

11 h. 30. Depuis 9 heures, les choses ont changé; notre animal est profondément triste et certainement commence à être malade.

2 h. 30. Vomissements abondants et pénibles.

5 h. 15. Nouveaux efforts de vomissements et défécations; notre sujet très déprimé se tient encore debout.

22 avril. — A 8 heures on trouve l'animal mort dans sa loge, le cadavre est encore chaud, la mort doit remonter à 3 ou 4 heures du matin au plus, ce qui fait *quarante et une heures* environ après l'injection.

B. — Chien roquet, 16 kilog. Injection de 8 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique, à 10 h. 55 du matin.

Rien d'anormal jusqu'à 1 heure après midi; alors seulement nous notons un peu d'abattement du sujet; abattement qui s'accuse de plus en plus pendant la soirée; mais sans autres manifestations apparentes.

21 avril. — A 8 heures du matin, on revoit le chien; il a vomi

pendant la nuit, mais ne paraît pas plus malade que la veille; cependant il refuse toute nourriture et reste blotti dans un coin.

11 h. 30. Nous trouvons notre sujet sur le flanc, incapable de se tenir debout; il fait entendre des plaintes et paraît excessivement malade.

Tout va en s'aggravant; à 6 heures, l'animal, dont la respiration est très faible, a perdu toute sensibilité et meurt à 7 h. 15 du soir, *trente-deux heures* après le début de l'expérience.

XVI. — EXPÉRIENCE FAITE PAR MM. COURMONT ET DOYON LE 9 FÉVRIER 1895

En vue de recherches différentes des nôtres, MM. Courmont et Doyon ont injecté de la toxine diphtérique à deux chiens, comparativement par la jugulaire et par la veine porte, et ils ont obtenu des résultats conformes à ceux que nous venons de rapporter. Ils ont bien voulu nous remettre leurs expériences que nous sommes heureux de reproduire ici intégralement.

A. — Chien, 3 kg. 750, température 38°,5.
B. — Chien, 4 kg. 050 — 38°,6.

Tous deux sont injectés à 10 h. 30 du matin avec 2 c.c. 6 d'une toxine diphtérique (culture filtrée) tuant le cobaye en trente-six heures à la dose de 1/10 de cm. cube, injectée sous la peau.

Le chien A dans la veine jugulaire.
— B dans une veine colique.

Les deux chiens sont conservés au laboratoire; tous deux sont gais dans les premières heures après l'injection. Voici isolément la marche de l'intoxication chez l'un et chez l'autre :

Chien A (injection dans la jugulaire). — 1 h. 30. Température 39°,1 ; l'animal est un peu abattu, il a eu des défécations diarrhéiques et des vomissements.

5 heures. Température 37°,9. Le sujet est triste, les vomissements et la diarrhée ont persisté.

6 heures. Température 37°,7. Le chien est couché sur le côté et présente quelques secousses musculaires dans les quatre membres.

6 h. 20. Température 36°,3.

6 h. 30. Température 35°,4. Le sujet meurt quelques minutes après, soit *six heures* après l'injection.

Autopsie. — Congestion générale des organes; vive congestion des méninges craniennes; les sinus sont gorgés de sang fluide et noir, pas d'hémorrhagie dans les centres nerveux. Entérite de l'intestin grêle, avec enduit tremblotant jaunâtre. Rate congestionnée avec des taches noirâtres.

Chien B (injection dans une veine colique). — 1 h. 30. Température 39°. Vomissements glaireux, verdâtres, diarrhée glaireuse jaunâtre; un peu d'abattement.

5 heures. Température 35°,8. Vomissements et diarrhée comme précédemment. L'animal est très abattu et reste debout.

5 h. 30. Mort presque subite avec quelques convulsions, *cinq heures* après le commencement de l'expérience.

Autopsie. — Foie congestionné, avec des marbrures noirâtres. Pas d'hémorrhagies péritonéales. Quelques ecchymoses le long des veines du mésentère; ecchymoses dans le duodénum. Entérite de l'intestin grêle avec enduit tremblotant jaunâtre. Rate congestionnée avec taches noirâtres. Congestion de tous les organes.

En résumé la comparaison que l'on peut faire de la marche de l'intoxication chez les deux chiens précédents montre, comme dans nos essais personnels, que le foie, loin d'amender la marche des accidents lorsque l'injection est faite dans la veine porte, la précipite au contraire; la température baisse plus rapidement et la mort survient plus tôt.

V. — EXPÉRIENCES FAITES AVEC LA MALLÉINE ET LA TUBERCULINE

a) *Malléine.* — Les expériences que nous allons rapporter maintenant, et dans lesquelles nous avons étudié les effets de la malléine, après injection dans le système porte, nous paraissent plus démonstratives que celles, déjà très probantes, que nous avons faites avec la pneumobacilline et la toxine diphtérique.

En effet, comme on va le voir, la différence dans les manifestations observées s'est ici accusée par la survie des animaux témoins qui recevaient la malléine dans la jugulaire. — La malléine dont nous nous sommes servis provenait directement de l'Institut Pasteur.

XVII. — EXPÉRIENCE DU 10 JUILLET 1895

A. — Petit chien loulou, 7 kilog., injection de 3 cm. cubes de malléine brute dans la veine jugulaire, à 10 h. 45 du matin. Aussitôt après l'injection, l'animal paraît un peu déprimé.

1 heure. Le chien est triste, il reste blotti dans un coin et présente

des tremblements musculaires. L'abattement persiste jusqu'au soir, sans autre manifestation.

Le lendemain matin, le sujet paraît aller beaucoup mieux, il accepte les aliments qu'on lui offre. Cette amélioration s'est accusée dans la journée, et, finalement, le rétablissement a été définitif. Ce chien a été conservé dix jours encore avec tous les signes d'une excellente santé.

B. — Petit chien roquet, très vigoureux, 4 kilog. Injection de 1 cc. 5 de malléine brute, dans une veine mésentérique, à 11 heures du matin. L'opération, d'ailleurs très simple, s'est faite sans complication et sans accident.

12 h. 15. L'animal est triste, il a eu deux ou trois efforts de vomissements.

L'abattement s'accuse de plus en plus, et assez rapidement; le chien reste blotti sous une table, il a perdu toute sa vigueur. On le retrouve le lendemain, *11 juillet*, dans un état plus grave encore; il refuse les aliments; le cœur est faible et accéléré; la respiration irrégulière et plaintive. Mort le 12 juillet, vers les cinq heures du soir, soit *cinquante-quatre* heures environ après l'injection.

Autopsie. — Quelques lésions de congestion des viscères abdominaux; le sang est noir, brillant, poisseux et incoagulé.

L'intestin ne présente pas de lésions appréciables; pas d'entérite, pas de péritonite, aucune complication pouvant dépendre du traumatisme.

Sur le foie, quelques points blancs, mais l'organe est vivement congestionné.

XVIII. — EXPÉRIENCE DU 20 JUILLET 1895

A. — Chien de rue, 9 kilog. Injection de 2 cm. cubes de malléine brute, dans la jugulaire, à 9 heures du matin. Un peu d'essoufflement avec légère dépression des forces au début, mais rien de plus. Dans l'après-midi, l'animal paraît un peu plus triste, mais cet état ne dure pas. Le lendemain, notre sujet est complètement rétabli, et ce rétablissement persiste d'une façon définitive.

Un détail à noter, c'est que, pour mettre ce sujet dans des conditions aussi comparables que possible avec celles du sujet B, auquel il servait de témoin, nous avons simulé sur lui les manœuvres opératoires de l'injection par une veine mésentérique.

B. — Chien en parfaite santé, 10 kg. 500. Injection de 2 cm. cubes de malléine, dans une veine mésentérique, à 8 h. 45 du matin. L'opération a fort bien marché; pas le moindre incident. Immédiatement après l'injection, on ne relève pas de modifications apparentes dans l'état du sujet.

11 h. 5. Vomissements. L'animal est triste et ne répond plus à la voix comme auparavant.

11 h. 25. Vomissements très pénibles; l'état général devient de plus en plus mauvais.

21 juillet. On trouve l'animal sur le flanc, incapable de se tenir debout; déprimé, abattu, avec accélération cardiaque et hypotension artérielle.

22 juillet. Le chien est trouvé mort dans sa loge, et d'après l'examen du cadavre, on peut faire remonter la mort à 3 ou 4 heures du matin, soit *quarante-deux* à *quarante-quatre heures* après l'injection.

Autopsie. — Rien à noter du côté de l'estomac et de l'intestin; pas de péritonite.

La rate est grosse, gorgée d'un sang très noir. Le foie est très congestionné et présente de nombreuses taches blanches, les lobules paraissent plus distincts qu'à l'état normal, ce qui donne à l'organe une apparence de foie de porc.

XIX. — EXPÉRIENCE DU 27 JUILLET 1895

A. — Chien loulou, 12 kilog. Injection de 2 cm. cubes de malléine brute dans une veine jugulaire, à 10 h. 40 du matin. Au début nous avons noté un peu de salivation et de tristesse, mais ces premières manifestations n'ont pas duré.

2 heures après midi. En revenant au laboratoire, on constate que le chien a vomi deux fois, mais son état général n'est pas en apparence plus modifié. Depuis lors, à part un peu d'abattement, l'animal ne montre rien de particulier. Le lendemain il est complètement rétabli et, les jours suivants, ce rétablissement persiste d'une façon définitive.

B. — Chien de chasse, vigoureux et plein de santé, 17 kilog. Injection de malléine brute dans une veine mésentérique à 10 h. 10 du matin. Rien d'apparent au moment et aussitôt après l'injection.

11 h. 55. L'animal, déjà triste depuis quelques minutes, vomit avec efforts une forte ration de soupe et de viande qu'il avait ingérée avant d'être conduit au laboratoire.

2 heures après midi. En revenant au laboratoire, on constate que le sujet a eu d'autres vomissements, il est d'ailleurs triste et paraît souffrir de douleurs abdominales assez vives. Il passe ainsi tout le reste de la soirée sans vomir de nouveau.

28 juillet. Le chien est étendu sur la litière, très affaibli; il parvient cependant à se relever et à marcher un peu, mais il n'a pas de forces.

Le cœur est très accéléré et la pression artérielle très faible.

29 juillet. — L'animal est trouvé mort dans sa loge, à 8 heures du matin, mais il est encore chaud et a dû mourir il y a fort peu de temps.

Autopsie. — L'intestin est sain extérieurement, mais sa muqueuse est légèrement rouge.

Le foie est gorgé de sang et présente de plus de nombreux points blancs.

La rate est, elle aussi, assez grosse et gorgée d'un sang noir.

b) *Tuberculine.* — Dans un travail entrepris avec Artaud, nous avions déjà constaté que l'injection de tuberculine brute, poussée jusqu'à la dose de 10 cm. cubes, dans la veine jugulaire d'un chien, est absolument inoffensive et ne produit pas le plus léger trouble, pas plus au moment de l'injection que plusieurs heures ou plusieurs jours après. — C'est ce qui nous a engagés à employer ce produit en l'injectant par le système porte afin de voir si, comme pour les autres, ces effets sont renforcés par le foie.

Nous nous sommes servis d'une tuberculine provenant de l'Institut Pasteur, dont une partie nous a été très obligeamment envoyée par M. le professeur Nocard.

XX. — EXPÉRIENCE DU 25 JUIN 1895

A. — Chien boule, 12 kilog. Injection de 6 cm. cubes de tuberculine brute dans une veine jugulaire, à 9 heures du matin. Aucune modification apparente au moment de l'injection.

12 heures. Le sujet va toujours très bien.

4 heures. Même état.

6 h. 30. Au moment où on quitte le laboratoire on n'a pas encore noté la moindre apparence d'un trouble quelconque.

26 juin. Le chien est aussi bien portant, et ce jour-là comme les jours suivants il ne présente rien d'anormal.

B. — Petit chien, 7 kg. 500. Injection de 4 cm. cubes de tuberculine brute dans une veine mésentérique, à 9 h. 15 du matin.

La petite opération a été pratiquée sans incident, aucun trouble immédiat.

12 heures. Le chien n'a encore rien présenté et paraît dans son état normal; il se préoccupe seulement de sa plaie abdominale qu'il lèche de temps en temps.

4 heures. Même état.

6 h. 30. Même état.

26 juin et jours suivants. — Notre chien n'a pas cessé de se bien porter, sa plaie s'est parfaitement cicatrisée.

XXI. — EXPÉRIENCE DU 12 JUILLET 1895

Dans des conditions identiques, nous recommençons l'essai du 25 juin, sur deux petits chiens à peu près de même poids, à qui nous injectons 2 cm. cubes de tuberculine brute.

Ni l'un ni l'autre n'a été malade, et celui qui a reçu la toxine dans la veine mésentérique n'a rien présenté de plus que celui qui a été injecté par la veine jugulaire.

8 jours après ces animaux ont été utilisés à autre chose.

XXII. — EXPÉRIENCE DU 27 JUILLET

A un chien de 14 kilog., j'injecte dans la veine mésentérique 2 cm. cubes de tuberculine brute. Pas plus immédiatement qu'après, cette injection n'a rien produit, et, le 13 août, le sujet étant toujours en parfait état, on l'a fait sacrifier.

Son autopsie faite immédiatement n'a rien montré de particulier.

En résumé, dans nos expériences, contrairement à la malléine, la tuberculine s'est toujours montrée sans action et inoffensive pour l'organisme du chien; quelle que soit la veine choisie pour son introduction, elle n'a jamais produit le moindre trouble et son passage immédiat dans la glande hépatique ne l'a pas rendue plus nocive.

VI. — QUELQUES EXPÉRIENCES FAITES CHEZ LE LAPIN

Comme on vient de le voir, nos résultats les plus intéressants ont été obtenus chez le chien; nous pourrions donc maintenant nous contenter d'en faire la synthèse et de mettre en relief les faits nouveaux qu'ils renferment.

Mais nous tenons à ne rien omettre des essais que nous avons entrepris, et voilà pourquoi nous devons encore donner l'exposé de ceux que nous avons faits chez le lapin.

XXIII. — EXPÉRIENCE DU 8 JUIN 1895

Cette expérience est faite avec la pneumobacilline que nous avons utilisée le même jour chez le chien (voir expérience V).

A. — Lapin, 1 kg. 350. Injection de 4 cm. cubes de pneumobacilline, à 10 h. 25, dans une *veine auriculaire*. Nous n'observons pas de modifications bien nettes au moment même de l'injection, et pendant les 45 à 50 premières minutes, l'animal ne paraît pas malade.

11 h. 15. Le lapin reste blotti dans un coin.

12 h. 30. L'animal est notablement abattu, il a perdu une grande partie de son énergie et se défend mollement quand on le saisit.

1 heure. Même état, notre sujet qui jusque-là avait eu des défécations normales a maintenant de la diarrhée. — Les symptômes ne s'aggravent pas d'une façon très appréciable et tout est à peu près dans le même état lorsque à 6 heures le lapin est sacrifié, pour l'extraction du glycogène de son foie.

B. — Lapin, 1 kg. 540. Injection de 4 cc. 5 de pneumobacilline dans une veine mésentérique à 9 h. 20 du matin. Pas de manifestations apparentes au moment de l'injection.

9 h. 50, soit 30 minutes après l'injection. Notre sujet est triste et paraît malade.

10 h. 15. Le lapin est très abattu, il a eu déjà des défécations diarrhéiques.

11 h. 15. Les manifestations toxiques se sont aggravées.

12 h. 30. L'animal est très abattu, il a perdu toutes ses forces et conserve les positions qu'on lui fait prendre sans songer à exécuter un mouvement de défense spontané.

5 h. 20. Notre sujet est sur le flanc et menace de mourir rapidement; on le saigne afin de pouvoir extraire le glycogène de son foie.

Dans cette expérience on peut voir la différence assez grande qu'il y a entre la marche de l'intoxication chez le lapin A et le lapin B ; ce dernier serait certainement mort avant l'autre par rapport au moment de l'injection.

XXIV. — EXPÉRIENCE DU 4 JUILLET 1895

A. — Lapin, 2 kg. 220. Injection de 4 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine auriculaire, à 8 heures du matin. Rien d'apparent au moment de l'injection.

9 h. 10. Le sujet est un peu triste, et a fait des excréments normaux.

10 heures. L'animal est accroupi dans un coin et semble beaucoup moins vigoureux.

12 heures. Même état, défécations diarrhéiques.

2 heures. Le lapin est très abattu, mais il se défend encore assez énergiquement quand on le porte par les oreilles.

3 h. 20. Notre sujet est couché, les membres postérieurs sur le côté; étendu sur le sol, il n'a plus de vigueur.

4 h. 45. L'animal est sur le flanc et paraît devoir mourir bientôt. A 5 h. 5 on le trouve mort; *neuf heures cinq minutes* après l'injection.

B. — Lapin, 2 kg. 060. Injection de 3 cc. 5 de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 8 h. 15 du matin.

8 h. 40. L'animal, qui aussitôt après l'injection était plein de vigueur, reste blotti dans un coin et semble déjà sous l'influence de la toxine.

8 h. 55. Les symptômes précédents se sont accusés, le sujet est très triste et très abattu.

9 h. 10. Comparé au lapin A, notre animal est très malade et paraît très déprimé, il a eu déjà des excrément diarrhéiques.

10 heures. Même état.

12 heures. Le lapin a perdu toute sa vigueur, il se défend à peine quand on le prend par les oreilles.

2 heures. Nous trouvons notre sujet sur le flanc, incapable de se tenir debout et ayant perdu une grande partie de sa sensibilité.

2 h. 55. Mort; *six heures quarante minutes* après le début de l'expérience.

XXV. — EXPÉRIENCE DU 26 JUIN 1895

Nous nous proposons d'étudier les effets des doses fortes de pneumobacilline chez le lapin.

A. — Lapin, 1 kg. 795. Injection de 20 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine auriculaire, à 8 h. 55 du matin.

Symptômes immédiats peu apparents, mais très rapidement l'animal est devenu triste, et chez lui les manifestations graves se sont déroulées avec une telle rapidité qu'à 1 h. 45, soit *quatre heures cinquante minutes* après, il était mort.

B. — Lapin, 1 kg. 815. Injection de 20 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 8 h. 45 du matin.

Pas de symptômes immédiats apparents.

9 h. 30. Notre animal est très abattu, mais, quoique très malade, il est certainement moins gravement atteint que le lapin A. A partir de 2 heures de l'après-midi environ, l'état de ce lapin s'est rapidement aggravé et il est mort à 3 h. 25, soit *six heures quarante minutes* après l'injection.

Dans cette expérience, les résultats sont entièrement opposés à ceux des séries précédentes, sans qu'il nous soit possible de donner de ce fait une explication absolument satisfaisante. En effet, seules les doses de pneumobacilline ont changé, et ce n'est peut-être pas une raison suffisante.

Mais nous reviendrons sur ce point-là plus tard; nous avons auparavant à exposer les expériences que nous avons faites avec la toxine diphtérique.

XXVI. — EXPÉRIENCE DU 24 JUIN 1895

A. — Lapin, 1 kg. 760. Injection de 5 cm. cubes de toxine diphtérique dans une *veine auriculaire*. Au moment de l'injection, nous n'avons rien noté d'appréciable; l'animal n'a commencé à être malade que neuf heures après, et il est mort *dix-sept heures* environ après le début de l'expérience.

B. — Lapin, 1 kg. 860. Injection de 5 cc. de toxine diphtérique dans une veine mésentérique. Pas de manifestation au moment de l'injection, mais les premiers signes de l'intoxication se sont montrés une heure et demie après l'introduction de la toxine dans la veine. Les symptômes graves se sont déroulés rapidement, et l'animal est mort *onze heures* après l'injection.

XXVII. — EXPÉRIENCE DU 26 JUIN 1895

A. — Lapin, 2 kg. 057. Injection de 10 cm. cubes de toxine diphté-

rique dans une veine auriculaire. Chez cet animal, les manifestations toxiques se sont montrées rapidement et ont marché assez vite pour que l'animal meure *cinq heures et demie* après l'introduction de la toxine dans la veine.

B. — Lapin, 1 kg. 718. Injection de 10 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique. Pas de troubles apparents dès le début, et, par rapport au moment de l'injection, notre animal a été malade trente minutes environ après le lapin A, mais il a été pendant tout le temps presque aussi malade que son congénère, bien qu'il soit mort seulement *six heures dix minutes* après le commencement de l'expérience.

XXVIII. — EXPÉRIENCE DU 9 JUILLET 1895

A. — Lapin, 1 kg. 913. Injection de 5 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine auriculaire. Aucun effet apparent au moment de l'injection. Les premières manifestations toxiques se sont montrées au bout de neuf heures, et l'animal est mort *seize heures* après le début de l'expérience.

B. — Lapin, 2 kg. 035. Injection de 6 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique. Rien d'appréciable comme modification fonctionnelle au moment de l'injection. Deux heures après surviennent les premiers symptômes toxiques, qui entraînent la mort après *quatorze heures* environ.

XXIX. — EXPÉRIENCE DU 10 JUILLET 1895

A. — Lapin, 2 kg. 127. Injection de 10 cm. cubes, dans une veine auriculaire, à 9 heures du matin. Cet animal a été très rapidement malade ; il a eu la diarrhée moins de vingt-cinq minutes après l'injection et s'est montré très abattu. A *deux heures et demie*, le sujet paraît tellement affaibli, que, craignant de le voir mourir bientôt, on le sacrifie par décollation pour doser le glycogène de son foie.

B. — Lapin de 1 kg. 817. Injection de 10 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine mésentérique, à 9 h. 35 du matin.

Cet animal a mieux résisté que son congénère, et, par rapport à l'injection, il n'a été malade que 30 minutes environ après l'autre.

12 h. 30. Évacuations diarrhéiques abondantes. A partir de 12 h. 30 ce lapin a paru aussi malade que le lapin A ; la différence entre eux est devenue inappréciable. A *deux heures cinquante-cinq*, le sujet est sur le point de mourir, et on le sacrifie pour extraire le glycogène de son foie.

Nous avons tenu à rapporter très fidèlement les résultats que nous ont donnés quelques-unes de nos expériences chez le lapin, précisément parce qu'ils sont loin d'être aussi uni-

formément démonstratifs que ceux que nous avons obtenus chez le chien. Ce n'est pas que l'aggravation des manifestations toxiques, après injection portale, ne se soit pas montrée, mais c'est parce qu'à côté des résultats positifs, nous avons enregistré des résultats diamétralement opposés, d'où ressort plutôt l'action protectrice de la glande hépatique.

Il y a donc, dans la façon du lapin de réagir aux toxines microbiennes dont nous nous sommes occupés, quelque chose de spécial qui mérite d'être signalé et que nous nous proposons de revoir de près pour en trouver si possible l'explication.

Dans nos expériences, nous avons aussi souligné ce fait que les troubles immédiats si apparents que réveille la pneumobacilline, quand on l'injecte dans la veine du chien, manquent, ou sont considérablement atténués quand il s'agit du lapin. Mais nous aurons à revenir bientôt sur ces particularités ; pour le moment nous allons simplement condenser les résultats véritablement intéressants qui ressortent de toutes les séries d'expériences qui viennent d'être rapportées afin de les étudier plus complètement.

Les faits qui nous paraissent devoir plus particulièrement attirer l'attention sont les suivants :

1° Le foie est susceptible de modifier et d'aggraver les effets de certaines toxines microbiennes, quand, au lieu de les injecter par une veine quelconque, on les introduit par une veine appartenant au système porte.

2° Production rapide d'hémorrhagies intestinales graves et abondantes, à la suite de l'injection veineuse de certaines toxines microbiennes.

3° Production de lésions typiques du foie infectieux, avec ses taches blanches, ses granulations infectieuses, ses suffusions ecchymotiques, etc., au moyen d'injections vasculaires de toxines absolument privées de leurs microbes générateurs.

4° Modification de certains symptômes produits par les toxines microbiennes à la suite de leur vieillissement.

VII. — MODIFICATION ET AGGRAVATION DES EFFETS DE CERTAINES TOXINES MICROBIENNES PAR LEUR PASSAGE DANS LE FOIE.

Le fait saillant qui, en premier lieu, ressort des expériences que nous venons de rapporter est la perte du pouvoir protecteur du foie, en présence de certaines toxines microbiennes, et souvent l'aggravation ou l'apparition anticipée des effets de ces toxines, lorsqu'elles sont introduites par une veine mésentérique. La lecture des résultats que nous avons obtenus chez le chien et décrits aussi complètement que possible, conduit à cette conclusion, dont l'intérêt ne peut échapper à personne.

Il s'agit en effet d'une notion nouvelle qui, ajoutée à ce que l'on sait déjà sur les multiples fonctions de la glande hépatique, augmente l'importance physiologique de cet organe et apporte à la pathologie générale des éléments qui peuvent lui être d'une grande utilité.

Cette notion nous paraît bien acquise, et sans nous livrer, pour le moment, à l'interprétation des résultats obtenus, nous les enregistrons en ayant bien soin de stipuler que nous ne prétendons pas nous en servir pour arriver à des généralisations immédiates et trop hâtives.

Nous avons au contraire la conviction que cette façon de réagir et de se comporter, à l'égard de certaines toxines, n'est pas applicable à toutes, et ne s'observe pas avec les mêmes modalités chez toutes les espèces animales.

A l'égard de quelques toxines, le foie est véritablement un organe de *rétention* et de *protection*, pour l'organisme, mais en revanche, il paraît être, pour les effets de certaines autres, un organe de *renforcement*. Dans ce dernier cas, le foie ne perd pas son pouvoir rétentif; c'est une particularité essentielle digne d'être mise en évidence et que nous nous sommes efforcés de démontrer à l'aide d'une expérience directe.

On a vu plus haut que la pneumobacilline, la toxine

diphtérique et la malléine, dont les effets sont chez les chiens notablement aggravés par leur introduction dans le système porte, ne produisent les manifestations toxiques graves qui les caractérisent qu'à la suite d'une phase silencieuse de durée variable, représentant une véritable période d'incubation. Ce sont ces manifestations que l'injection portale précipite et exagère. Mais, comme nous l'avons déjà démontré, la pneumobacilline se comporte un peu différemment. Elle produit immédiatement des modifications fonctionnelles qui coïncident avec son introduction dans la veine, mais dont les premiers effets, après avoir eu une durée relativement courte, disparaissent pour faire place à une période de calme que nous avons qualifiée de phase d'incubation et qui précède les effets toxiques graves. Cette toxine a donc à la fois les caractères d'un poison et ceux d'un ferment, on peut franchement lui reconnaître des effets *primitifs* et des effets *secondaires*.

C'est grâce à cette propriété de la pneumobacilline de produire des accidents en deux temps, accidents immédiats et accidents tardifs, que nous avons pu apprécier le retard que le foie, interposé sur la voie d'introduction, apporte à la diffusion du poison et démontrer que cet organe ne perd pas son pouvoir rétentif.

Pour que les expériences soient plus concluantes, nous nous sommes aidés de la méthode graphique, et l'on va voir que les résultats enregistrés ont été particulièrement nets.

Lorsque la pneumobacilline est injectée lentement dans une veine mésentérique, elle ne produit pas d'effets immédiats ; l'animal n'accuse aucun malaise, et les tracés enregistreurs ne révèlent aucun des accidents primitifs produits par l'injection d'une même quantité de toxine dans le tronc de la jugulaire.

Les choses durent ainsi une demi-heure en moyenne, quelquefois plus, sans qu'on puisse noter la moindre trace des accidents primitifs dus à l'empoisonnement par la toxine. Puis brusquement ces phénomènes se montrent, marquant le début d'une intoxication suraiguë qui ne fera que s'ac-

cuser d'une façon croissante, ouvrant toute la série des accidents décrits plus haut.

Au reste la reproduction complète d'une expérience type permettra de mieux fixer les choses et ne laissera subsister aucun doute dans les esprits.

XXX. — EXPÉRIENCE DU 9 JUIN 1895

A. — Chien, 16 kilog., en parfait état.

On se met en mesure d'inscrire les variations de la pression carotidienne, le pouls et la respiration.

Le tracé donne l'état des fonctions avant l'injection. Pression 180 millimètres; pouls 112, respiration 14.

Une injection de 2 cm. cubes de pneumobacilline est poussée dans la veine jugulaire.

47 secondes après l'injection, la pression baisse brusquement et atteint un niveau très inférieur. Cette hypotension primitive s'accentue de plus en plus pour arriver, après une minute et demie, à 62 millimètres, où elle se maintient pendant 56 secondes.

La ligne de pression se maintient ainsi, au-dessous du niveau normal, pendant 8 à 9 minutes, puis se relève peu à peu, suivant une marche ascensionnelle progressive.

15 minutes environ après la première injection, la pression oscille entre 138 et 168 millimètres, et peu à peu elle atteint un niveau normal.

Sur ces mêmes tracés, on peut constater, du côté du pouls, une accélération notable qui suit la chute de pression. Cette accélération, qui atteint 222 battements par minute, s'accompagne d'un affaiblissement considérable des pulsations, qui perdent toute amplitude.

Quand la ligne manométrique a atteint son niveau inférieur, le tracé sphygmographique est absolument rectiligne.

Peu à peu, le cœur, faisant comme la pression, se ralentit progressivement en reprenant sa force et revient enfin à son rythme presque normal.

La respiration, elle aussi, subit des modifications sensibles pendant l'expérience. Pendant que la pression baisse, le tracé pneumographique est très irrégulier, superficiel, avec tendance à l'arrêt en expiration. Les pauses respiratoires se maintiennent pendant toute la durée de la dépression.

Mais ces troubles disparaissent comme les autres.

Habituellement, les choses restent dans cet état pendant plusieurs heures, même en augmentant un peu les doses de toxine, et en les portant, par exemple, à 9 cm. cubes, comme nous l'avons fait dans une expérience analogue à celle que nous décrivons.

Mais, dans ce cas, l'animal, qui, débarrassé des appareils, avait été

mis à terre et reconduit au chenil, n'a pas paru malade pendant les trois ou quatre premières heures. Mais, au bout de ce temps, sont survenus des vomissements, de la diarrhée, de la dysentérie avec ténesme. la perte de l'énergie et l'affaiblissement de la force musculaire, tous symptômes qui se sont aggravés progressivement et ont conduit l'animal jusqu'à la mort, survenue *quarante-deux heures* après l'injection de pneumobacilline.

B. — Voici, par comparaison, les signes et la marche de l'intoxication d'un autre chien à qui la pneumobacilline est injectée dans une veine mésentérique.

Chien, 15 kilog., vigoureux et résistant. On se prépare à enregistrer les variations de la pression carotidienne, le pouls et la respiration.

Le tracé normal donne: pression : 158 millimètres, pouls, 90, respiration 25.

Après ouverture de la cavité abdominale sur la ligne blanche, on injecte 2 cm. cubes de *pneumobacilline* dans une veine mésentérique, et on note que dans les premiers instants cette injection ne produit rien.

La seule modification que l'on voit apparaître, et qui n'a rien de comparable avec ce que produit la pneumobacilline dans la veine jugulaire, est une accélération du pouls, 138 pulsations au lieu de 90, avec diminution de sa force et une très légère baisse de pression, 150 millimètres au lieu de 158.

Ce trouble très fugace, qui s'est montré deux minutes après l'injection, et n'a duré que quarante-cinq secondes, est loin d'avoir l'importance de l'hypotension que l'on rencontre à la suite des injections dans la jugulaire.

Il y a, dans ce fait, une preuve évidente de l'action rétentive du foie sur la toxine injectée, et qui lui arrive par le système porte.

D'ailleurs, dans d'autres expériences analogues, ce trouble même a fait défaut, et nous n'avons pas observé les symptômes primitifs de la pneumobacilline.

Poursuivant notre expérience, nous avons constaté, près de 5 minutes après l'injection, que la pneumobacilline introduite par la veine mésentérique a peu modifié les fonctions.

Cependant, et c'est par là que ces expériences offrent encore de l'intérêt, si les effets primitifs font défaut ou sont très atténués, quand la toxine passe par le foie, les effets secondaires apparaissent plus tôt et s'annoncent sur le tracé de pression, sur le pouls et sur la respiration; une heure ou deux au moins avant les effets secondaires qui succèdent aux injections par une veine jugulaire.

En effet, dans l'expérience que nous décrivons, vingt-cinq minutes après l'injection, la pression commençait à baisser, le pouls s'accélérait un peu en s'affaiblissant et la respiration s'accélérait aussi.

A partir de ce moment, les choses sont allées rapidement; les vomis-

sements, la dysentérie, la prostration et l'affaiblissement général se sont accusés avec une soudaineté en disproportion avec la dose injectée, et l'animal mourait *trente heures* après le début de l'expérience.

Cette expérience est à ajouter à celles qui déjà ont prouvé l'influence du foie sur l'aggravation des effets produits par la pneumobacilline, mais elle renferme surtout la démonstration que nous cherchions relativement à la conservation du pouvoir rétentif de la glande hépatique dans le cas qui nous occupe.

L'influence aggravante du foie sur les effets de certaines toxines microbiennes s'est manifestée, dans la généralité de nos expériences, non seulement par la mort plus rapide des animaux injectés par une veine mésentérique, mais aussi par l'apparition hâtive et la marche précipitée, parfois foudroyante, des effets toxiques.

Les chiens injectés par le système porte ont été plus rapidement et plus gravement malades que ceux qui recevaient le poison par une veine périphérique.

Pour faciliter la comparaison, nous pouvons grouper les résultats contenus dans nos expériences et les rassembler dans le tableau ci-dessous où, pour les doses absolument proportionnelles, l'on verra quels intervalles ont séparé le moment de l'injection de l'apparition des premiers symptômes et du moment de la mort.

Nous n'avons pas classé nos résultats chez le lapin, non pas que quelques-uns d'entre eux ne parlent pas en faveur de la notion nouvelle qui ressort des recherches précédentes, mais parce qu'ils n'ont pas été constants.

On trouve en effet, dans la série, des essais dans lesquels les lapins injectés par la veine auriculaire ont été plus rapidement malades et sont morts un peu avant ceux qui avaient reçu la toxine par une mésentérique. Nous ne sommes d'ailleurs par les seuls à avoir fait ces constatations.

En vue de vérifier nos recherches, et sur les conseils de M. Charrin, Lapicque a étudié comparativement les effets de la toxine diphtérique, injectée par une veine périphérique ou par un rameau de la veine porte.

Tableau comparatif résumant nos expériences sur l'influence aggravante du foie.

	Toxine injectée par une veine périphérique.		Toxine injectée par une veine mésentérique.	
	1res manifestations.	Mort.	1res manifestations.	Mort.
Pneumobacilline	2 h. 1/2.	40 heures.	50 minutes.	17 heures.
	1 heure.	26 —	35 —	16 —
	55 minutes.	17 —	30 —	5 —
	1 h. 10.	» —	30 —	10 h. 45.
	35 minutes.	» —	30 —	23 h. 1/2.
	3 h. 1/2.	42 —	25 —	30 heures.
Toxine diphtérique	2 h. 1/2.	18 —	1 h. 20.	12 —
	2 heures.	31 —	1 h. 30.	29 —
	23 —	36 —	4 h. 50.	28 —
	» —	» —	2 heures.	42 —
	21 —	41 —	3 —	32 —
Malléine	2 h. 45.	» —	1 h. 15.	54 —
	5 heures.	» —	2 h. 20.	42 —
	2 —	» —	1 h. 45.	43 —

Ces expériences ont été faites sur le lapin et voici les résultats qu'elles ont donnés :

M. Lapicque a vu « les accidents apparaître et la mort se produire quelquefois en même temps pour les deux animaux, le plus souvent à quelques heures de distance, le premier qui devenait malade étant tantôt celui qui avait reçu la toxine par la veine porte, tantôt celui qui l'avait reçue par la veine auriculaire » ; il en conclut qu'il n'y a aucune différence suivant la voie d'introduction et que, sur les effets de la toxine diphtérique, la porte d'entrée n'a pas d'influence.

C'est peut-être aller un peu loin, car, d'après ce que nous avons vu, il semble bien que, chez le lapin, le foie ne soit pas aussi indifférent que pourraient le faire croire ces conclusions. A l'égard de certaines toxines (et dans des conditions particulières mal déterminées) à l'égard, même de la pneumobacilline et de la toxine diphtérique, le foie du lapin paraît conserver un rôle rétentif protecteur bien connu, tandis que, dans d'autres conditions, on peut le voir nettement aggraver les effets toxiques de ces poisons.

L'explication vraie de ces différences est à chercher, mais peut-être y a-t-il lieu de tenir compte des doses.

Nous avons pensé à cela en lisant certaines expériences de Charrin et Cassin[1], dans lesquelles le fait paraît évident.

Se servant des produits de sécrétion du bacille pyocyanique, ces auteurs ont constaté que si on injecte, par la veine auriculaire ou par la veine porte, une dose massive de poison, capable de tuer en quelques heures (25 ou 30 cm. cubes), on voit que les phénomènes immédiats sont plus graves chez les lapins qui ont reçu ces composés par la veine auriculaire; néanmoins tous les animaux présentent des désordres importants et succombent à peu de distance les uns des autres.

Au contraire, si on introduit dans une veine mésentérique ou dans la veine de l'oreille des doses faibles permettant une survie de 2 à 4 jours, on peut voir les animaux chez lesquels on a administré les sécrétions bacillaires par le système porte mourir en même temps *ou même quelques heures plus tôt*.

Comme nous, Charrin et Cassin ont donc constaté que la voie d'introduction n'est pas indifférente et que le passage par le foie peut aggraver les effets de certaines toxines. Mais dans leurs expériences, toutes faites chez le lapin, ils n'ont vu cela que quand ils se servaient de doses faibles.

Or, bien qu'ils soient trop peu nombreux pour permettre des conclusions, c'est ce que nos essais chez le lapin paraissent également prouver; les plus démonstratifs par rapport à l'influence aggravante du foie, correspondent à des injections relativement faibles de pneumobacilline ou de toxine diphtérique.

L'organisme du lapin a donc une façon spéciale de se comporter et ne réagit pas aux toxines microbiennes comme l'organisme du chien : on ne doit pas conclure de l'un à l'autre.

Ce détail qui depuis longtemps nous a frappés nous paraît assez intéressant pour faire l'objet d'un travail particulier où ces différentes modalités seront présentées avec, si possible, leurs explications.

1. Charrin et Cassin. Fonctions actives de la muqueuse de l'intestin dans a défense de l'organisme (*Société de biologie*, 21 décembre 1895).

Mais pour nous en tenir seulement à ce que nous apprennent les expériences ci-devant décrites, nous voyons d'abord que l'influence aggravante du foie ne se présente pas chez les lapins comme chez les chiens et que, dans le cas particulier de la pneumobacilline, les symptômes primitifs de ce poison, si nets et si faciles à observer chez le chien, sont à peine perceptibles ou manquent complètement chez le lapin.

VIII. — ESSAI D'INTERPRÉTATION DE L'INFLUENCE AGGRAVANTE DU FOIE SUR LES EFFETS DES TOXINES

Faisant abstraction des particularités précédentes et des exceptions toujours possibles, un fait ressort clairement de tout ce qui vient d'être dit : c'est qu'il existe certaines toxines qui, introduites dans le système porte, loin de s'y détruire ou de s'y atténuer, sont susceptibles de trouver dans le foie un centre de suractivité pour leurs effets habituels.

Il reste l'interprétation du fait expérimental. Ah certes, nous reconnaissons immédiatement qu'elle n'est point aisée et que tout ce que l'on peut dire ou avancer risque fort de rester longtemps dans la catégorie des hypothèses. Mais ce n'est point une raison pour s'abstenir, et, l'hypothèse étant admise, nous devons rechercher les explications les plus probables, puisqu'il nous est impossible d'en apporter qui aient le caractère de la certitude.

La première hypothèse qui se présente à l'esprit, c'est que la toxine, altérant la cellule hépatique, doit la supprimer fonctionnellement et annihiler ainsi le rôle destructeur des poisons intra-organiques, qui lui est généralement reconnu. Ceux-ci, non détruits dans le foie, viendraient ajouter leur action à celle de la toxine injectée dans la veine porte, d'où l'exaltatation apparente de sa virulence et l'intensité des accidents secondaires plus précocement développés.

A cette hypothèse, nous avons pensé d'abord, mais sans l'adopter cependant d'une façon définitive : on verra plus loin pourquoi. C'est à elle que se sont rattachés Charrin et Cassin dans l'interprétation des résultats qu'ils ont obtenus eux-mêmes.

Le foie aggrave les effets du poison microbien « parce que, disent-ils, à l'action de ce poison s'ajoutent les effets nuisibles qui résultent des lésions directes de la glande hépatique, glande qui, dans ce cas, a reçu le premier choc des produits microbiens ».

Les raisons qui les font ainsi penser sont d'abord qu'ils comprennent mal que le foie qui atténue, quand il s'agit de doses massives, devienne un agent d'exaltation pour des doses minimes; secondement, ils ont remarqué, chez les animaux ainsi intoxiqués, des lésions hémorrhagiques plus évidentes, plus nombreuses que chez ceux qui ont été injectés par la veine de l'oreille; lésions indiquant un état de souffrance de l'organe.

Nous avons nous-mêmes porté toute notre attention sur les altérations du foie et, dans tous nos essais, nous n'avons pas manqué de comparer celles que l'on pouvait voir chez les animaux injectés par une mésentérique avec celles qui existaient chez les animaux injectés par une veine périphérique. Or, si souvent le foie des sujets injectés par la voie portale a présenté d'une façon plus marquée les caractères du foie infectieux, les choses ne se sont pas toujours passées ainsi. Chez un certain nombre de chiens injectés par la jugulaire nous avons vu, macroscopiquement et sur des coupes histologiques, des lésions hépatiques très graves ne le cédant en rien, comme caractère et comme nature, à celles produites par introduction du poison dans le système porte. C'est ce que nous aurons l'occasion de répéter plus loin à propos de nos observations sur le *foie infectieux*.

Quant aux différences constatées dans les résultats obtenus chez le lapin, avec les doses minimes et avec les doses massives, on pourrait peut-être les comprendre en admettant que dans le cas des doses massives, la toxine agissant surtout comme poison immédiat trouve dans le foie l'organe habituel de rétention qui protège l'organisme contre ses effets directs, tandis que, dans le cas de doses faibles, le foie précipiterait au contraire les effets secondaires et éloignés assez différents, croyons-nous, des effets toxiques primitifs.

Nous avons été amenés à rechercher ailleurs que dans

la simple altération du foie une autre explication du phénomène : d'abord, parce que dans nos expériences chez le chien, rien n'indiquait qu'il y ait eu surcharge de phénomènes d'insuffisance hépatique. Chaque fois en effet les urines examinées au spectroscope n'ont point révélé la présence de l'urobiline. Ensuite, question de gravité à part, les accidents observés chez les animaux injectés par le système porte étaient en tout point semblables à ceux qui suivaient l'injection par une autre voie; ils ne différaient en rien des manifestations qui se déroulaient, avec moins de violence, chez les chiens témoins, intoxiqués par une jugulaire ou une fémorale.

Nous avons alors pensé, pour expliquer l'aggravation des effets de nos toxines par leur passage dans le foie, que ces toxines, arrivant directement dans un organe qui, physiologiquement, représente un foyer actif d'élaborations chimiques, provoquent mieux et plus vite l'élaboration des poisons qui causent l'auto-intoxication.

Nous donnons jusqu'à nouvel ordre la préférence à cette dernière hypothèse parce qu'elle nous paraît être absolument en rapport avec ce que nous savons du mode d'action des toxines du *pneumobacillus bovis*, du bacille de Löffler et du bacille de la morve; elle cadre également mieux avec les importantes fonctions chimiques du foie dans l'organisme.

En effet, depuis les travaux de Courmont et Doyon, Enriquez et Hallion, Guinard et Artaud, il semble bien démontré que les toxines dont nous nous sommes servis ne sont pas des poisons directs, mais agissent surtout comme des ferments, qui incitent les éléments organiques à élaborer ou à sécréter le poison provocateur des symptômes morbides.

Elles appartiennent à cette catégorie de poisons microbiens qui, après introduction dans une veine, ont une sorte de phase d'incubation, une période latente, pendant laquelle deux genres de modifications chimiques intra-organiques sont possibles:

Un premier genre, comprenant surtout des perversions nutritives au contact de la toxine, perversions aboutissant à la formation de dérivés toxiques des albuminoïdes et à l'élaboration de poisons aux dépens de l'organisme récepteur.

Un autre genre, comprenant des mutations et des formations nouvelles, auxquelles participent plus ou moins les éléments constituants du produit soluble.

En l'espèce, pourquoi n'aurions-nous pas le droit de supposer que le foie est un milieu plus favorable que tout autre à ces diverses élaborations?

Pourquoi, étant données la variété et la multiplicité des éléments chimiques qu'elle contient, l'importance et l'activité des mutations, combinaisons, formations et transformations chimiques dont elle est le foyer, la glande hépatique serait-elle incapable d'exagérer la production des poisons qui causent l'auto-intoxication?

Fondamentalement, notre hypothèse n'ayant rien d'irrationnel, nous pouvions l'adopter et chercher à résoudre les questions subséquentes qu'elle soulevait.

Une première se présentait immédiatement: quelles sont les substances dont la toxine-ferment provoque la transformation, quels sont les éléments aux dépens desquels se forme le poison?

C'est cette question qui nous a donné l'idée de rechercher ce que devient le glycogène du foie, dans les empoisonnements par les toxines microbiennes dont nous avons parlé.

Pour avoir ce renseignement, le lapin nous a paru suffisant et c'est sur lui que nos analyses et nos dosages ont été faits.

Les animaux étaient injectés soit par une veine périphérique soit par une veine du système porte, et, quand les manifestations toxiques étaient très accusées et menaçaient d'amener la mort à bref délai, les animaux étaient sacrifiés par décollation brusque et leur foie rapidement enlevé.

L'extraction et le dosage du glycogène étaient faits suivant la méthode de Brück, et, comme dans nos résultats, les chiffres seuls ont de l'intérêt, nous les résumerons simplement dans le tableau ci-joint, qui nous dispensera d'un exposé descriptif de nos expériences.

En somme, les faits essentiels qui ressortent de nos dosages sont les suivants :

La proportion de glycogène diminue considérablement

Modifications de la teneur du foie en glycogène dans les empoisonnements par toxines microbiennes.

SÉRIES	POIDS des lapins.	TOXINE INJECTÉE	DOSE	VOIE D'INTRODUCTION	POIDS du foie.	QUANTITÉ de glycogène extraite.	QUANTITÉ de glycogène par kilog. de foie.
I	2 kilog. 066	Néant.	Néant.	Néant.	59 gr.	2 gr. 70	45 gr. 76
	1 kilog. 925	Pneumobacilline.	10 c.c.	Voie mésentérique.	46 gr.	0 gr. 75	16 gr. 30
	1 kilog. 800	—	10 c.c.	Voie auriculaire.	67 gr.	1 gr. 30	19 gr. 40
II	2 kilog. 120	Néant.	Néant.	Néant.	60 gr. 50	2 gr. 95	48 gr.
	2 kilog. 057	Toxine diphtérique.	10 c.c.	Voie auriculaire.	86 gr.	0 gr. 70	8 gr. 13
	1 kilog. 718	—	10 c.c.	Voie mésentérique.	98 gr.	1 gr. 80	18 gr. 36
III. . . .	1 kilog. 915	—	10 c.c.	Voie auriculaire.	79 gr.	0 gr. 85	10 gr. 75
	1 kilog. 820	—	10 c.c.	Voie mésentérique.	91 gr.	1 gr. 15	12 gr. 63
IV. . . .	1 kilog. 540	Pneumobacilline.	4 c.c. 5	Voie mésentérique.	73 gr. 40	4 gr. 10	55 gr. 80
	1 kilog. 350	—	4 c.c.	Voie auriculaire.	39 gr. 80	0 gr. 26	6 gr. 50

dans le foie des lapins empoisonnés par la toxine diphtérique et par la pneumobacilline, mais cette diminution, constatée vers la fin de l'intoxication, est très irrégulière, aussi bien après l'introduction de la toxine dans une veine mésentérique que dans une veine auriculaire.

Certes, nous nous hâtons de dire immédiatement que nous sommes bien convaincus que la teneur du foie en glycogène est extrêmement variable, mais cela n'enlève rien à l'intérêt que peut avoir sa diminution constante à la suite des effets des poisons microbiens.

En résumé, le glycogène diminue pendant les intoxications, mais il ne paraît pas y avoir de relation entre ce phénomène et la voie choisie pour l'injection.

Il nous paraît plus difficile encore d'attribuer l'aggravation des effets des toxines, envahissant l'économie après arrêt préalable dans le foie, à une intoxication surajoutée dépendant de l'altération des cellules hépatiques, c'est-à-dire des accidents combinés d'insuffisance hépatique, puisque les nécropsies ont démontré que le foie était souvent moins altéré, microscopiquement et macroscopiquement, dans les cas d'injection dans le système porte que dans les faits d'intoxication par la voie périphérique, et qu'en ce dernier cas les pertes du foie en matière glycogène sont au moins égales sinon plus importantes. Mais, nous le répétons, si nous croyons intéressant le fait de l'appauvrissement de la teneur du foie en glycogène, sous l'influence des toxines microbiennes, nous n'avons pas la prétention de trouver de ce côté des différences explicatives de ce qui se passe chez les animaux qui ont reçu la toxine par la veine porte et chez ceux qui l'ont reçue par la veine auriculaire.

Admettant, à titre d'hypothèse, la possibilité de phénomènes fermentatifs, dans les intoxications par les poisons microbiens qui ont servi aux expériences précédentes, nous avons cherché quelle pourrait être l'influence du jeûne et de l'inanition sur ces phénomènes et sur la marche de l'empoisonnement chez le chien.

(A suivre.)

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

L'épidémie de peste à Formose, par M. Ogata (de Tokio) (*Centralbl. f. Bakter.*, 24 juin 1897, t. XXI, n° 20/21, p. 769).

L'origine de cette épidémie n'a pu être bien établie. La peste était-elle déjà endémique à Formose ou bien a-t-elle été importée de Hong-Kong ou de Canton? c'est ce qu'on ne pourrait dire avec certitude. Cependant, malgré les affirmations contraires des habitants de l'île, Ogata est assez porté à admettre que la peste s'était déjà montrée antérieurement dans l'île, car on y avait signalé autrefois comme très redoutable une maladie des rats transmissible à l'homme.

Dans les cas qu'il a étudiés pendant cette épidémie, l'auteur a isolé un bacille identique à celui décrit par Yersin, mais différant de celui de Kitasato. Il ajoute d'ailleurs que le bacille de Kitasato et celui de Yersin ne peuvent être considérés comme le même microbe, ainsi que le croient plusieurs auteurs. Si l'on s'en rapporte en effet au diagnostic différentiel des deux bacilles donné par Aogama (*Travaux de la Faculté de médecine de l'empire japonais*, t. III, n° 2), on peut établir à chacun les caractères suivants :

Bacille de Kitasato. — Il se rencontre à peu près toujours dans le sang des pestiférés.

Il reste coloré par la méthode de Gram.

Il est mobile.

Il est encapsulé.

Sur agar il donne des colonies rondes, blanc grisâtre, irrégulières, à reflet bleuâtre.

Dans les milieux de culture il prend la forme d'une chaînette composée d'éléments semblables à des microcoques.

Dans le sang des animaux inoculés expérimentalement, on retrouve tantôt peu de bacilles, tantôt beaucoup.

Bacille de Yersin. — Il se rencontre rarement dans le sang des pestiférés, mais toujours dans les bubons.

Il se décolore par la méthode de Gram.

Il n'est pas mobile.

Il est souvent encapsulé.

Sur agar il donne des colonies blanches translucides, à bords irisés.

Dans le bouillon il forme des chaînettes de bacilles courts; dans

l'agar il se présente sous forme de bacilles courts et rarement de bacilles minces ou épais.

Dans le sang des animaux inoculés expérimentalement on trouve le plus souvent disséminés de minces bacilles, moyennement longs.

Ogata fait en outre remarquer en passant les différences considérables qui sont à noter entre la 1re communication de Kitasato (*Journal officiel japonais* du 31 août et 1er septembre 1894) et sa seconde communication dans le *Journal de la Société médicale de Tokio*.

1re COMMUNICATION. — On ne trouve dans le sang, les bubons et les autres organes qu'une seule espèce de bactéries.

Par l'inoculation de ces bacilles à des animaux de laboratoire on obtient rarement des adénopathies; les souris, les cobayes, les lapins tombent malades au bout de deux jours et meurent du deuxième au cinquième jour.

2e COMMUNICATION. — On trouve dans les bubons des pestiférés, outre des bacilles qui se rencontrent dans le sang, le bacille de Yersin.

Après l'inoculation de ces bacilles à des animaux de laboratoire il survient toujours, ou dans la plupart des cas, des adénopathies; les souris meurent en moins de vingt-quatre heures.

L'auteur passe ensuite en revue les résultats qu'il a obtenus par l'ensemencement du bacille, qu'il a isolé, sur les différents milieux de culture. Il a toujours retrouvé ce bacille dans les ganglions, les organes internes et le sang des animaux (souris, cobayes, lapins et chats) inoculés avec ce même bacille et des rats spontanément atteints de peste. Ce bacille ne se retrouve pas constamment dans le sang des pestiférés, même dans les cas les plus graves. Ogata l'a isolé dans l'urine d'un pestiféré vivant et de la bile et de l'urine de deux sujets ayant succombé à la peste. On peut trouver, dans le sang, les ganglions et les organes internes des pestiférés, non seulement le bacille de la peste, mais encore des microbes d'infection secondaire. Les mouches qu'on trouve sur les rats atteints de la peste contiennent des bacilles virulents et peuvent ainsi transmettre la maladie à l'homme; il en est de même pour les moustiques et les insectes. L'auteur n'a pu démontrer par l'inoculation aux animaux la présence du bacille de la peste dans le sol de maisons infectées.

H. BOURGES.

Le Gérant : G. MASSON.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR LA FORME ACTINOMYCOSIQUE DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE

PAR MM.

V. BABES et C. LEVADITI

(PLANCHES IX ET X).

Nous avons communiqué le 5 avril 1897 à l'Académie des sciences une note sur ce sujet et nous permettons de développer et de figurer notre constatation.

Fischel[1] et Coppen Jones[2] ont soutenu que le bacille de la tuberculose n'était pas une bactérie, mais bien un champignon d'un ordre plus élevé, présentant des filaments ramifiés, des crosses et des corpuscules métachromatiques.

L'un de nous a constaté et dessiné les ramifications du bacille et ses renflements dans les deux premières éditions de 1883[3] et 1886[4] des *Bactéries* de Cornil et Babes. Ces bacilles, dans les vieilles cultures, se coloraient en bleu par le bleu de Löffler, tandis que les renflements ou corpuscules métachromatiques que nous supposions être des spores se coloraient en rouge par la méthode d'Ehrlich. D'après nos

1. *Morphol. und Biol. des Tuberculose-Erzeugers*, Wien, 1893.
2. *Centralblatt f. Bakter.*, 1895, XVIII, 1 et 2.
3. 1re édition, p. 586, et note de la même page.
4. 2e édition, p. 696.

dernières recherches les parties colorées en bleu sont formées des substances non spécifiques et probablement mortes, analogues aux substances capsulaires d'autres microbes, qui, dans des vieilles cultures, peuvent se substituer totalement aux bacilles rouges. La partie métachromatique (rouge) et résistante aux acides renferme les substances actives du microbe ; il semble que ces parties sont indispensables aux bacilles vivants. En 1888, Nocard et Roux[1] et Metschnikoff[2] ont décrit, dans les cultures de tuberculose aviaire développées à une haute température, des capsules et des formes curieuses ramifiées et bourgeonnantes. Metschnikoff a vu aussi que les bacilles de la tuberculose situés à l'intérieur des cellules géantes pouvaient s'entourer de capsules épaisses (*Congrès d'hygiène de Londres*, 1894). Enfin Babes[3] a figuré diverses formes de granulations et corpuscules métachromatiques très gros, de vacuoles, de crosses et de ramifications dans leurs rapports avec les bacilles de la tuberculose.

Fischel et Coppen Jones pensent que les parasites de la tuberculose doivent être rangés à côté de l'actinomyces en raison du mycelium formé par le bacille tuberculeux quand il est privé d'air On peut y voir en effet des ramifications, des filaments qui se détachent presque à angle droit avec des vacuoles et des corpuscules métachromatiques semblables à ce que Babes a décrit dans l'actinomycose[4]. Ce sont de véritables ramifications et non de fausses ramifications, comme cela a lieu dans les cladotricées. Aussi Coppen Jones est-il d'avis de classer le parasite de la tuberculose dans le groupe des actinomycées. Il a vu, dans les crachats de tuberculeux provenant de cavernes en destruction putride, des masses hyalines ou même des crosses piriformes à couches concentriques entourant les fibres élastiques et correspondant exactement comme structure aux crosses de l'actinomyces.

Le rapprochement de ce dernier avec le parasite de la

1. *Annales de l'Institut Pasteur.*
2. *Virchow's Archiv*, 1888, p. 63.
3. *Zeitschriftt. f. Hygiene*, 1895.
4. *Virchow's Archiv*, 1886.

tuberculose est d'autant plus légitime que les lésions produites par l'un et l'autre (abcès froids, cavernes pulmonaires, lésions osseuses) sont analogues ou très voisines et que les malades atteints d'actinomycose réagissent plus que tous autres (à l'exception des lépreux), sous l'influence de la tuberculine de Koch.

Coppen Jones n'a pas vu le rapport des crosses avec les bacilles de la tuberculose; il n'a pas même vu de bacilles sur des préparations où il y avait des crosses; il affirme qu'il n'existe entre eux aucune relation et que les crosses sont le résultat d'une sécrétion inorganique.

Nous établissons au contraire par nos expériences et par les diverses méthodes de coloration que nous avons employées, que les crosses, dans la tuberculose, ne sont autres qu'une sécrétion dépendante des extrémités terminales des filaments ramifiés, ce qui les rapproche encore davantage de l'actinomyces. Là, en effet, Babes a montré[1] que les crosses constituent une sorte de capsule autour des terminaisons en bouton des filaments et semblent jouer un rôle de protection pour la colonie de l'actinomyces et pour ses organes de reproduction. Babes a établi aussi que les filaments de l'actinomyces se colorent par la méthode de Gram-Weigert en bleu violet, tandis que les crosses sont colorées en rouge par la safranine anilinisée suivie de l'action de la solution de Lugol. Ces capsules ou crosses peuvent se détacher de la colonie et s'isoler. On les trouve souvent englobés dans des grandes cellules du foyer actinomycotique.

D'après nos recherches sur les colonies de bacilles tuberculeux, on peut y constater toutes les formes radiées, si caractéristiques du champignon de l'actinomycose. Elles ne s'en distinguent que par la coloration d'Ehrlich caractéristique pour les filaments du parasite de la tuberculose.

Voici le résumé de nos expériences :

Nous avons injecté, dans les méninges et le cerveau de lapins, après trépanation, un cm. cube de culture pure, sur gélose glycérinée, peu virulente de tuberculose humaine. Nous avons répété avec des cultures

1. *Loco citato*, 1886.

de différente provenance la même expérience et nous avons obtenu toujours le même résultat à condition que la culture ait conservé encore une certaine virulence. Bien que plusieurs auteurs, Daremberg, De Renzi, Vasale, Tedeschi aient employé ce mode d'infection, il n'était pas encore bien étudié.

Les animaux succombent parfois au traumatisme. Au bout de deux et trois jours on peut constater que les bacilles forment déjà des filaments ondulés ou des amas filamenteux dans des leucocytes polynucléaires de la surface des méninges. Des masses plus compactes de bacilles se trouvent dans l'extravasation sanguine consécutive à l'opération.

Au bout de huit à dix jours, on distingue à peine la trace de l'épanchement sanguin; les méninges présentent un épaississement nodulaire ou bosselé dû à une hypertrophie avec prolifération et à des anastomoses des cellules endothéliales, avec des leucocytes, répondant à la description récemment donnée par Cornil dans l'inflammation des séreuses. Ce réseau cellulaire est assurément destiné à constituer des cellules géantes et des vaisseaux de nouvelle formation. C'est dans l'intérieur de ces cellules et de ces vaisseaux que se trouvent les gros amas de bacilles.

Ces bacilles se sont allongés en filaments en partie ramifiés, terminés par des irradiations périphériques. Ces paquets de filaments, d'un diamètre de 20 à 80 μ sont constamment entourés d'une zone de leucocytes polynucléaires renfermant quelques bacilles.

Ces amas de filaments se trouvent tout spécialement à l'intérieur de bourgeons vasculaires ayant l'aspect de cellules géantes ou de vaisseaux de nouvelle formation.

Un foyer tuberculeux de la profondeur du lobe temporal présente la même structure.

Les figures 1 et 2 de la planche IX se rapportent à des lésions observées au huitième jour après l'inoculation; dans la figure 1, on voit une petite colonie bacillaire située entre les cellules migratrices mono- et polynucléées dans la pie-mère ; la figure 2 montre une accumulation de bacilles *fb*, situés au milieu d'un petit foyer hémorragique et entourés de leucocytes.

Quatorze jours après l'inoculation, l'accumulation des bacilles et des filaments bacillaires forme une masse compacte située dans des cavités canaliculées qui rappellent absolument la structure des vaisseaux enflammés ou de nouvelle formation. C'est ce qu'on peut voir très nettement dans la figure 3 de la planche IX. Au centre de la figure existe l'amas des bacilles *cb* entourés de leucocytes polynucléés. Autour de cette masse centrale sont disposées concentriquement, en une paroi assez épaisse, des cellules endothéliales *p'* séparées de la masse centrale par une lumière concentrique, et des cellules endothéliales *p*, aplaties, constituant la membrane vasculaire.

Les lapins sacrifiés au bout de trente jours, en état de santé apparente, présentent un épaississement inégal, nodulaire des méninges, avec coloration gris jaunâtre des nodules et un tubercule de 3 millimètres de diamètre environ dans le lobe temporal gauche, au niveau de l'inoculation.

Ce qui nous a frappés le plus dans les préparations histologiques de ces méninges un mois après l'infection, c'est la modification subie par les îlots de filaments bacillaires observés au dixième jour dans les cellules géantes et les vaisseaux de nouvelle formation d'origine endothéliale.

Chacun de ces amas filamenteux ayant un diamètre de 40 à 80 μ est semblable à un grain d'actinomycose. Leur centre est occupé par une substance qui se colore d'une façon diffuse en rose par le procédé d'Ehrlich et dans laquelle on distingue très bien un réseau ou mycélium de filaments ramifiés possédant l'épaisseur des bacilles tuberculeux ou un peu plus épais. De ce réseau partent des ramifications périphériques terminales, parfois un peu épaissies. Autour de ce réticulum, il existe une large zone incolore de crosses très régulièrement radiées et qui sont en rapport avec les terminaisons du mycélium.

La figure 4 (pl. IX), qui se rapporte à une préparation obtenue sur une pièce datant de trente jours après l'inoculation montre le contenu bacillaire d'un vaisseau de nouvelle formation. Au centre de la figure existe l'amas des bacilles et des filaments bacillaires colorés en rouge par la méthode d'Ehrlich et entouré d'une zone rayonnante de crosses colorées en violet pâle par le bleu de méthylène; on a tout à fait l'apparence d'une colonie d'actinomyces. Cette colonie est entourée d'une zone de leucocytes polynucléés et ensuite d'une paroi pseudo-vasculaire constituée par des cellules endothéliales.

La figure 5 (pl. IX) représente à un plus fort grossissement une partie de cette colonie. On peut y constater la ramification des bacilles et leurs terminaisons dans les crosses. Comme pour l'actinomyces, cette terminaison se fait parfois par un petit bouton. Les leucocytes polynucléaires *lp* du pourtour de la colonie contiennent aussi souvent des bacilles.

La colonie représente donc, dans son ensemble comme dans ses détails, tous les caractères d'un grain d'actinomycose. Comme dans cette dernière on trouve des crosses isolées autour de la colonie, libres ou ramifiées dans des cellules endothéliales.

Il y a aussi quelques bacilles granulés de la tuberculose.

Nos préparations ont été traitées par toute la série des réactifs colorants. On obtient des préparations très démonstratives en colorant le mycélium par le procédé de Gram en violet bleu et les crosses en rouge par la safranine anilinisée et la liqueur de Lugol (procédé de Babes). Les crosses se colorent très bien par l'orange et l'orcéine. On peut colorer le mycélium en rouge par le procédé d'Ehrlich en même

temps que les crosses en bleu par le bleu acide de Frænkel. Par le Gram seul on a une coloration isolée du mycélium. Par la méthode de Babes employée isolément (safranine, etc.) on teint les filaments en rouge jaunâtre et les crosses en rouge carmin.

C'est par ce dernier procédé qu'ont été obtenues les préparations figurées dans les figures 6 et 7 de la planche X où l'on voit, dans la figure 6, deux colonies semblables à l'actinomyces, dans la figure 7, une seule de ces colonies avec un plus fort grossissement. L'évidence de ces dessins nous dispensera d'une plus ample description qui serait d'ailleurs une redite.

En étudiant la topographie des lésions produites par l'infection méningienne on constate un épaississement considérable plus ou moins diffus des méninges enveloppant tout une hémisphère ou une partie étendue d'une hémisphère (fig. 8 *m*). Il s'agit d'une infiltration embryonnaire des cellules monoclunéaires avec prolifération cellulaire des cellules fixes, surtout des parois artérielles, tandis que les veines sont simplement dilatées (*v*). Les formations actinomycétiques se trouvent dans les couches superficielles de l'arachnoïde et c'est presque exclusivement ici que l'on trouve des leucocytes polynucléaires et une néoformation endothéliale, tandis qu'à la limite du cerveau on constate une couche très dense de petites cellules mononucléaires. La couche superficielle est formée par des grandes cellules araignées, dont le rapport avec les vaisseaux est très démonstratif (fig. 8, I). Ces vaisseaux montrent souvent des bourgeons de nouvelle formation ressemblant aux cellules géantes. Dans une couche plus profonde correspondant aux circonvolutions centrales on trouve encore des cellules névrogliques proliférées et des cellules nerveuses entourées des cellules embryonnaires.

Il n'est pas impossible qu'on trouve, un jour, des formes d'actinomycose humaine ou animale produites par le bacille de la tuberculose, car rien ne s'oppose à une infection tuberculeuse, réalisant les conditions identiques à celles dans lesquelles nous avons produit notre « tuberculose actinomycotique ».

Il ne faudrait donc pas négliger d'examiner les cas d'actinomycose par les méthodes mettant en évidence le bacille de la tuberculose.

Par l'étude des diverses préparations ainsi obtenues, on peut se convaincre que les crosses sont bien réellement en rapport avec la terminaison des ramifications du mycélium. Les colonies résistent bien aux acides et aux bases.

Les méninges du lapin paraissent être un terrain particulièrement propice à la genèse de ces grains tuberculeux à forme actinomycosique.

Ces grains ne diffèrent de ceux de l'actinomycose que parce que les filaments restent colorés suivant le procédé d'Ehrlich tandis que ceux de l'actinomyces se décolorent sous l'influence de l'acide azotique au tiers.

A part cette différence, et en tenant compte de la constitution et de la forme des grains, on doit donc placer le bacille de la tuberculose dans le même groupe que l'actinomyces, c'est-à-dire dans une famille intermédiaire aux bactériacées et aux ascomycètes. On connaît d'ailleurs plusieurs espèces d'actinomyces. Celui du bœuf diffère de celui de l'homme; ce dernier présente lui-même des variétés. Il est probable qu'en s'engageant dans la voie nouvelle ouverte par ces recherches, on découvrira des formes analogues au bacille de la lèpre si voisin de celui de la tuberculose et peut-être au bacille de la diphtérie qui ressemble beaucoup aux cultures de l'actinomycose humaine sur les milieux artificiels.

EXPLICATION DES PLANCHES IX ET X

Fig. 1. — Commencement du développement de la colonie tuberculeuse, 8 jours après l'inoculation intra-méningienne du bacille de la tuberculose. Méthode d'Ehrlich et bleu de méthylène. Grossissement 850.

b, Petite colonie bacillaire entre les cellules migratrices mono- et polynucléaires formant un petit noyau.
c', Cellule polynucléaire.
c'', Cellule mononucléaire renfermant des bacilles.

Fig. 2. — Un petit noyau formé de bacilles et de cellules au milieu d'une hémorragie cérébrale dans le même cas. Grossissement 400.

h, Hématies.
bc, Leucocyte polynucléaire renfermant une petite colonie de bacilles.
fb, Colonie bacillaire plus grande entourée de leucocytes mono- et polynucléaires.

Fig. 3. — Développement plus avancé de la colonie bacillaire 14 jours après l'inoculation intraméningienne. Ehrlich, bleu de méthylène. Grossissement 600.

La colonie bacillaire se trouve à cette époque dans une cavité présentant les caractères d'un vaisseau de nouvelle formation développé au milieu d'un tissu nouveau d'origine endothéliale.
f, Cellules à caractère endothélial, ramifiées et anastomosées, renfermant par places des bacilles. Dans les mailles du tissu formé par ces cellules on observe des cellules migratrices mono- et polynucléaires *cm* renfermant des bacilles.
La paroi du vaisseau de nouvelle formation (*v*) est constituée par des cellules oblongues disposées d'une manière circulaire et concentrique (*p*), l'intérieur du vaisseau étant formé de nouveau d'un réseau de cellules d'origine endothéliale (*f'*).
Le centre du vaisseau est occupé par la colonie ondulée et en grappe des bacilles de la tuberculose qui est entourée de leucocytes en fragmentation ou de noyaux libres des leucocytes.

Fig. 4. — Un vaisseau de nouvelle formation des méninges, 30 jours après l'inoculation des cultures du bacille de la tuberculose d'une certaine virulence dans les méninges du lapin. Grossissement 300.

cp, Cellules d'origine endothéliale formant un réseau de nouvelle formation.
v, Parois du vaisseau de nouvelle formation.
f, Cellules de même origine dans l'intérieur du vaisseau.
AT, Colonie bactérienne ayant pris la forme de l'actinomyces, avec un réseau de filaments fins à son centre avec des ramifications périphériques entourées de

crosses colorées en bleu violet pâle par la méthode indiquée plus haut. La colonie est entourée de leucocytes (*l*) renfermant en partie des microbes et à une des extrémités de la colonie s'établie une espèce de tige *t*, formée par un tissu fibroplastique riche en noyaux oblongs.

Fig. 5. — Une colonie analogue sous forme d'actinomyces, à un fort grossissement de 900. Coloration Ehrlich, bleu de méthylène.

m, Centre ou mycèle de la colonie coloré d'après Ehrlich avec des ramifications terminées parfois en bouton.
c, Crosses.
t, Tige.
lp, Leucocytes polynucléaires avec des bacilles.
cf, Cellules du réseau de néoformation.

Fig. 6. — Néoformation méningienne développée 28 jours après l'inoculation intraméningienne des bacilles de la tuberculose chez le lapin. Coloration par la safranine anilinisée et décoloration par l'iode. Faible grossissement.

On voit les colonies des bacilles développées sous forme d'actinomyces AT dans l'intérieur des formations ressemblant aux vaisseaux de nouvelle formation (*v*). La paroi en voie de prolifération endothéliale renferme des gouttes et des crosses qui se colorent de la même manière que la colonie.

Dans la tige d'une des colonies on voit également des granulations et des bâtonnets colorés.
l, Leucocytes entourant les colonies.
fp, Cellules radiées de la néoplasie.

Fig. 7. — Une colonie de la même préparation avec un plus fort grossissement (600).

r, Réseau cellulaire.
lp, Leucocytes polynucléaires.
g, Grains colorés.
c', Crosse dans une cellule de la néoformation.
c, Crosses de la colonie même. On peut suivre une partie des crosses dans l'intérieur de la colonie et on peut constater la continuité des extrémités du réseau central dans ces crosses. A la place des crosses on voit par places des grains en chapelets avec une partie axiale formée par les terminaisons du feutre filamenteux du centre (*c'*).
m, Feutre filamenteux central de la colonie.

Fig. 8. — Section des méninges et du cerveau (hémisphère) au niveau de la néoplasie. Ehrlich, hématoxylique.

m, Méninges épaissies. On y remarque des veines dilatées.
v, Le réseau cellulaire de nouvelle formation (*vc*).
AT, Les colonies actinomycétiformes du bacille de la tuberculose renfermées dans des nouvelles formations de vaisseaux *v'* et entourées de leucocytes polynucléaires.

Enfin, dans les couches profondes (*p*), un tissu embryonnaire renfermant des vaisseaux en prolifération.

I. La couche superficielle du cerveau formée par des grandes cellules névrogliques en araignée (*ca*).

II. Une seconde couche vacuolaire avec les mêmes cellules (*c*) en rapport avec des vaisseaux bourgeonnants de nouvelle formation.

III. Troisième couche avec des cellules nerveuses et avec des petits vaisseaux en prolifération. A, petite artère.

II

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LES EFFETS DES TOXINES MICROBIENNES

ET SUR

QUELQUES INFLUENCES CAPABLES DE LES MODIFIER

PAR MM.

J. TEISSIER et **L. GUINARD**

Correspondant de l'Académie de médecine
Professeur à la Faculté de médecine
Médecin des Hôpitaux de Lyon.

Chef des travaux de physiologie
Chargé du cours de thérapeutique générale
à l'École vétérinaire de Lyon.

(TRAVAIL FAIT AU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING)

(*Suite et fin.*)

VIII. — INFLUENCE DE LA DIÈTE ET DE L'INANITION SUR LES EFFETS DE CERTAINES TOXINES MICROBIENNES

Comme précédemment nous allons d'abord donner un exposé détaillé des expériences que nous avons faites chez le chien, expériences qui nous ont montré que l'état de jeûne et l'inanition ont une influence parfois considérable sur les effets de la toxine diphtérique et de la pneumo-bacilline.

Nos essais marchent au moins par paire et comprennent toujours un animal témoin à côté des sujets à la diète ou inanitiés.

XXXI. — Expériences du 4 juillet 1895.

A. — Petit chien à jeun depuis huit jours, pesant 7 kilog. Injection de 4 cm. 5 de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 8 h. 40 du matin. Rien d'appréciable dans les premiers instants.

A 9 h. 45, l'animal a des déjections, mais depuis ce moment, on ne

note rien de bien saillant; l'animal reste couché et paraît seulement un peu plus triste qu'avant l'opération.

A 10 heures, température 38°,8 ; 11 heures, 38°,6; 12 heures, 38°,4 ; 2 heures. 39°,3; 4 heures, 39°,2. Jusqu'à ce moment, l'animal n'a pas présenté le moindre symptôme alarmant, rien de ce qui caractérise habituellement l'intoxication par la pneumobacilline.

A 5 heures, température 39°,3 ; l'animal boit une assez grande quantité d'eau, ce qui provoque un vomissement unique de liquide absorbé, sans mélange de bile.

6 heures, température 38°,3 ; on ne note rien de particulier.

5 juillet. 5 heures du matin, l'animal paraît parfaitement rétabli, cependant il n'a pas repris toute sa gaîté. A 9 heures du matin, on lui présente du lait ; il l'accepte avec plaisir et en absorbe une certaine quantité.

A 10 h.45, on trouve le sujet sur le flanc ; il a des défécations dysentériques avec ténesme; pas de vomissements, mais son état général s'est beaucoup aggravé ; température 40°,7. Mort à 2 heures après-midi, 29 h. 1/2 après l'injection.

Autopsie. — La muqueuse stomacale est seule congestionnée alors que la muqueuse intestinale est presque saine ; foie gorgé de sang, une plaque blanche assez nette, mais rien de plus.

B. — Chien 14 kilog. dans des conditions normales d'alimentation.

Injection de 8 cm. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 8 h. 15 du matin. Les effets immédiats sont peu apparents ; cependant l'animal devient assez rapidement triste, et dès 9 h. 25 on note les premiers vomissements, avec efforts de défécations non suivis de résultats.

Cet état s'aggrave progressivement, les vomissements se succèdent et les défécations diarrhéiques apparaissent. Le sujet conserve presque constamment l'attitude debout; son facies est grippé.

9 h. 35. Série de vomissements répétés avec efforts violents ; l'animal est très malade.

10 heures. Température 40°,3.

10 h. 55. La diarrhée est très accusée et les vomissements n'ont pas cessé ; se montrant à intervalles assez réguliers, toutes les 12 à 15 minutes; 11 heures, température 41°,5 ; 12 heures, 41°,6; vomissements; 2 heures, température 40°,9 ; selles sanguinolentes.

Le sujet, très abattu, est indifférent à tout ce qui se passe autour de lui.

4 heures; température 40°,3 ; le sujet est sur le flanc, dans l'impossibilité de se tenir debout; il expulse avec ténesme 50 à 60 cm. cubes de matières chargées de sang.

5 heures, 39°,7. La dysentérie s'aggrave ; l'état général est très mauvais.

6 heures, 40°,5. Notre chien a perdu toutes ses forces ; il rejette sans se déplacer des matières sanguinolentes et même du sang pur.

6 h. 55. Le sujet meurt au milieu d'efforts de vomissements avec expulsion de matières sanguinolentes.

Mort dix heures quarante-cinq après l'injection.

Autopsie. — Lésions viscérales précédemment décrites; l'intestin est plein d'un sang noir et incoagulé qui le transforme presque en un gros vaisseau sanguin ; sa muqueuse est très rouge ; foie gorgé de sang avec piqueté hémorrhagique et quelques points blancs, poids 397 grammes.

XXXII. — Expériences du 9 juillet 1895.

A. — Chien à jeun depuis 6 jours, pesant 11 kilog.

Injection de 10 cm. cubes de toxine diphtérique dans une jugulaire, à 9 h. 30 du matin.

Peu de temps après l'injection l'animal a paru assez triste mais sans autres manifestations.

2 h. 45. L'animal paraît aller très bien, il se promène dans le laboratoire comme s'il n'avait rien ; il cherche à manger. Un élève lui présente une tête de lapin ; il se jette dessus et la happerait si on le laissait faire.

A 7 h. 1/2; on quitte ce petit chien ; il paraît très gai, plein d'appétit et ne présente rien d'alarmant; les symptômes du début ont complètement disparu.

10 juillet. A 6 heures du matin, on trouve l'animal dans un état beaucoup moins satisfaisant que la veille; il est triste, refuse de manger et manque d'énergie.

A 7 h. 40 vomissements et selles très fluides.

Les manifestations graves s'accusent de plus en plus dans la matinée ; l'animal a des déjections glaireuses sanguinolentes, et le soir, à 7 heures, quand il quitte le laboratoire, on peut prévoir sa mort prochaine.

11 juillet. Le chien a été trouvé mort dans sa loge ; il est encore chaud et l'état du cadavre, à 6 heures du matin, permet de faire remonter la mort aux environs de 3 heures, soit 43 heures après le début de l'expérience.

B. — Chien 10 kilog., dans des conditions normales d'alimentation. Injection de 9 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une jugulaire, à 9 h. 45 du matin. Au moment de l'opération l'animal ne présente rien et, dans les deux premières heures, il n'a rien perdu de sa gaieté.

12 h. 45, l'animal a des vomissements alimentaires, il est triste et reste couché.

2 h. 5, nouveaux efforts de vomissements et profond abattement.

4 heures, l'animal vient de boire une certaine quantité d'eau et la vomit presque aussitôt après.

5 h. 1/2. L'état du sujet est très grave ; il a des défécations glaireuses, sanguinolentes et ne peut plus se tenir debout.

7 h. 25. Les manifestations précédentes se sont accusées bien davantage et se sont compliquées d'une addition de mouvements convulsifs. Mort à 7 h. 35; 9 h. 50 après l'injection de toxine.

XXXIII. — Expériences du 12 juillet 1895.

A. — Chien de race commune; à jeun depuis 5 jours, pesant 10 kilog. Injection de 8 c. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique, à 9 h. 15 du matin.

Cet animal avait admirablement supporté la privation d'aliments et se trouvait en excellent état d'embonpoint. Au moment de l'injection on ne note rien de bien apparent, mais les premières manifestations toxiques se montrent rapidement et avec une très grande violence.

En effet, à 9 h. 55, l'animal a des vomissements teintés de bile, et, déjà très abattu, paraît vivement impressionné par le poison.

11 h. 45. Les symptômes alarmants du début ne se sont pas aggravés; l'état général semble même meilleur, mais le sujet conserve toujours l'attitude debout, la tête en bas, presque au niveau du sol.

12 h. 10. Vomissements de matières très fortement colorées en rouge; on dirait presque du sang pur.

12 h. 30. *Idem.*

1 h. 45. L'attitude générale de notre sujet n'a pas changé; il n'y a pas eu de nouvelles manifestations graves.

6 heures. Même état; l'animal est reconduit dans sa loge.

13 juillet. A 8 heures du matin, le chien est trouvé étendu sur la paille très abattu et sans force; il va en s'affaiblissant de plus en plus jusqu'à 1 heure après-midi. A ce moment, il meurt; soit 28 heures après l'injection.

Autopsie. — Chez ce sujet, les lésions intestinales sont particulièrement graves; le foie est violacé et présente quelques taches blanches.

B. — Chien roquet 11 kilog., en état normal d'alimentation. Injection de 8 c. cubes de pneumobacilline dans une veine mésentérique à 10 h. 40 du matin. Pas d'effets apparents au moment de l'injection; simplement un peu d'accélération respiratoire.

11 h. 30. Depuis 20 minutes, l'animal paraît triste, et à ce moment même il a des efforts de vomissement et de défécation.

12 h. 30. Le chien est couché, abattu et paraît souffrir beaucoup.

1 heure. Efforts de vomissement répétés.

6 heures. Le sujet est dans un état de prostration extrême.

Le chien est mort le 13 juillet à 8 h. 15 du matin; soit 23 h. 1/2 après le début de l'expérience.

Autopsie. — Lésions intestinales conformes à celles déjà décrites, le foie présente de nombreuses taches blanches.

XXXIV. — Expériences du 3 août 1895.

A. — Petit chien, à jeun depuis 6 jours, pesant 5 kilog. Injection de

5 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine jugulaire, à 10 heures du matin.

1 heure après midi. On a encore rien vu d'anormal dans l'état du sujet; il est toujours aussi attentif, répond à la voix et s'intéresse à ce qui se passe autour de lui.

6 h. 30. Le petit chien est dans le même état; on le reconduit dans sa loge où on le trouve mort le lendemain 4 août dès le matin.

Autopsie. — Congestions stomacale et intestinale, sans hémorrhagie. Le foie a quelques points blancs; la vésicule biliaire est pleine et distendue par la bile.

B. — Chien témoin, parfaitement alimenté, 14 kilog. Injection de 14 cm. cubes de toxine diphtérique à 10 h. 5 du matin, dans une veine jugulaire.

12 h. 10. Vomissements.

1 heure. Le sujet est très abattu; il a des déjections répétées de matières teintées.

5 h. 45. Vomissements glaireux; la tristesse et l'abattement du début se sont beaucoup aggravés.

6 h. 30. Au moment où on reconduit l'animal dans sa loge, il est dans une grande prostration et marche avec difficulté. Il meurt dans la nuit sans qu'il soit possible de dire à quel moment par rapport au premier qui, pendant toute la journée, n'a pas été malade du tout.

Autopsie. — Congestion grave de l'intestin avec hémorrhagie abondante. Foie blanc avec quelques points congestionnés.

XXXV. — Expériences du 10 février 1896.

A. — Petit chien à jeun depuis 20 jours. Injection de toxine diphtérique dans la jugulaire à raison de 1 cm. cube par kilog. à 8 heures du matin.

Pendant toute la journée, ce petit animal n'a rien présenté d'anormal; il n'a pas eu de vomissements, mais simplement quelques selles diarrhéiques.

11 février. Dans la matinée, le sujet est devenu un peu triste. Brusquement vers les 11 heures, les symptômes graves se sont montrés et l'animal est mort le soir à 7 h. 10, 35 heures après l'injection.

Autopsie. — Pas de lésions intestinales; le foie, un peu congestionné n'a pas non plus de lésions bien apparentes.

B. — Chien témoin, alimentation normale. Injection de toxine diphtérique dans la jugulaire 1 cm. cube par kilog. à 8 h. 15 du matin.

2 h. 1/2 après, les vomissements se sont montrés et se sont succédé à différentes reprises, dans la même journée. La diarrhée et la dysentérie n'ont pas fait défaut et quand, le soir, l'animal a été reconduit dans sa loge, il paraissait très malade, alors que le chien A était encore en excellent état.

11 juillet. Dès le matin, on trouve le sujet sur la paille. Il a vomi pendant la nuit. Ses déjections sont sanguinolentes. Il meurt à 11 h. 40, 27 h. 1/2 après l'injection.

Autopsie. — Sur toute sa longueur, l'intestin présente les lésions habituelles de l'intoxication diphtérique; sa muqueuse est rouge foncé, épaissie, couverte d'un enduit gélatineux. Le foie hypertrophié présente les points blancs nombreux du foie infectieux.

XXXVI. — Expérience du 11 février 1896.

Cette expérience a été faite sur un seul animal à jeun, mais si un point de comparaison est nécessaire on pourra facilement le trouver dans la description des effets obtenus, chez le chien B de l'expérience précédente, avec la même quantité de toxine.

Petit chien à jeun depuis 21 jours. Injection de toxine diphtérique dans une jugulaire, 1 cm. cube par kilog. à 7 h. 15 du matin.

A part un peu de tristesse, on ne relève pas de manifestations apparentes peudant toute la journée du 11.

Cependant, dans la soirée, l'animal est un peu plus abattu que normalement.

12 juillet. Le matin à 8 heures, on trouve des traces de vomissements qui ont dû avoir lieu dans la nuit; le chien est manifestement malade et les symptômes s'aggravent même assez rapidement à partir de 12 h. 1/2 environ.

Mort à 4 h. 35; 33 h. 1/2 après l'injection.

Autopsie. — La muqueuse intestinale est légèrement congestionnée, mais le foie n'est pas très malade.

XXXVII. — Expérience du 16 mars 1896.

A. — Chien barbet 11 kilog., à jeun depuis 18 jours. Injection de 11 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique à 9 h. 35 du matin

Toute la journée du 16 s'est passée sans incident notable; on a enregistré simplement les températures suivantes:

A 11 heures, 38°,9; à 12 heures, 38°,9; à 1 heure, 39°; à 3 heures, 39°; à 4 heures, 39°,2; à 5 heures, 38°,9.

17 mars. L'animal est triste; à 8 h. 20, il a de légers vomissements muqueux suivis, 10 minutes après, de grands efforts avec expulsion de matières bilieuses.

A partir de ce moment jusqu'à midi, les vomissements se montrent à des intervalles assez réguliers, mais ils sont toujours très difficiles et très violents.

12 heures. Efforts de défécation et rejet de matières sanguinolentes.

2 heures. *Idem.* L'animal ne se tient plus sur ses pattes; il a perdu toutes ses forces et reste couché.

2 h. 35. Défécations sanguinolentes.

2 h. 50. Mort, 29 h. 1/2 après l'injection.

Autopsie. — Lésions gastro-intestinales peu graves, la muqueuse est légèrement congestionnée, et le canal intestinal renferme peu de liquide coloré par le sang.

Mais nous avons noté tout particulièrement le peu d'intensité de lésions du foie qui paraît presque dans son état normal.

B. — Chien en état d'alimentation normale, 19 kilog. Injection de 19 cm. cubes de toxine diphtérique dans une veine mésentérique, à 10 heures du matin.

Le sujet n'a rien présenté d'anormal jusqu'à 2 heures de l'après-midi.

Il devient alors très inquiet et très abattu.

2 h. 50. Vomissements muqueux répétés et abondants.

3 h. 55. Efforts de vomissement paraissant fort pénibles ; le sujet est très malade.

5 heures. Température 39°,1, nouveaux efforts de vomissement.

Pendant le reste de la soirée, à part l'aggravation de l'état général, on n'observe rien de particulier.

17 mars. Notre chien est en décubitus latéral, très affaibli ; il a vomi pendant la nuit et a eu des défécations teintes de sang.

9 h. 50. Nouveaux efforts de vomissement.

11 h. 10. Défécations sanguinolentes copieuses.

12 heures. Le sujet est dans la dernière phase de l'intoxication ; il est inconscient et insensible.

1 heure. Même état; le sang ou au moins des matières fortement chargées de sang sortent spontanément et sans effort de l'anus.

Mort à 2 h. 20 de l'après-midi, 28 heures après l'injection.

Autopsie. — Lésions gastro-intestinales graves, entérite avec épaississement de la muqueuse et épanchement d'un sang noir dans la cavité intestinale. Foie tuméfié, présente quelques rares taches blanches.

XXXVIII. — Expérience du 20 avril 1896.

A. — Chien barbet de forte taille, mis à jeun depuis 28 jours, très amaigri et inanitié par cette longue privation d'aliments mais pesant encore 16 kilog.

Injection de 16 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine mésentérique, à 10 h. 45 du matin. Pas de phénomènes immédiats apparents.

L'animal est seulement très faible, conséquence de son jeûne exagéré ; mais on n'observe rien de plus pendant toute la journée du 20.

Le *21 avril*, l'état de notre animal n'a pas changé ; il est couché dans un coin, mais se relève aussitôt et assez brusquement, lorsqu'on lui présente un morceau de viande que d'ailleurs on ne lui laisse pas prendre.

A 3 heures de l'après-midi, ce chien, toujours en excellent état, parvient à couper avec les dents la corde qui lui sert d'attache, et une fois libre va manger les matières vomies par d'autres chiens en expérience dans la même salle que lui.

Ne voulant pas troubler la marche d'un essai qui paraissait bien aller, on pratique une petite injection hypodermique d'apomorphine à l'animal ; cette injection lui donne des vomissements et des défécations qui se présentent dans des conditions normales mais l'affaiblissent un peu.

22 avril. Notre chien va toujours très bien ; l'affaiblissement provoqué par l'apomorphine a disparu. Dans l'après-midi, il est présenté, avec un témoin, aux élèves qui suivent le cours de pathologie interne à la Faculté de médecine.

Le soir du même jour, tenant à ce que le sujet ne s'affaiblisse pas trop, on se décide à lui donner une petite quantité de lait. Il l'accepte avec plaisir et ne paraît pas en souffrir.

23 avril. — L'animal continuant d'aller aussi bien que possible, on continue de l'alimenter faiblement et progressivement.

24 avril. Idem.

Dans les jours suivants, le rétablissement s'achève par la continuation d'un régime de plus en plus substantiel et, à la date du 15 mai, le sujet, bien qu'ayant conservé une certaine faiblesse dans le train postérieur, va aussi bien que possible.

B. — Chien témoin, en état normal d'alimentation, 16 kilog., Injections de 16 cm. cubes de toxine diphtérique, dans une veine mésentérique, à 10 h. 55 du matin.

Rien d'anormal ou d'intéressant à signaler jusqu'à 1 heure de l'après-midi ; alors seulement nous notons un peu d'abattement du sujet, abattement qui s'accuse de plus en plus dans la soirée mais sans autre manifestation apparente.

21 avril. A 8 heures du matin, on revoit le chien, qui a vomi pendant la nuit, mais ne paraît pas plus malade que la veille ; cependant il refuse toute nourriture et reste blotti dans un coin.

11 h. 30. Nous trouvons notre sujet sur le flanc, incapable de se tenir debout ; il fait entendre des plaintes et paraît excessivement malade.

Tout va en s'aggravant ; à 6 heures, l'animal, dont la respiration est très faible, a perdu toute sensibilité et meurt à 7 h. 15 du soir, 32 heures après le début de l'expérience.

Autopsie. — Lésions intestinales déjà décrites ; muqueuse rouge, épaissie, recouverte d'un enduit gélatineux.

Foie présentant quelques points blancs.

XXXIX. — Expérience du 30 juin 1896.

A. — Chien de chasse ; à jeun depuis le 28 mai ; très maigre et très affamé ; malgré ses 32 jours de jeûne cet animal est ou paraît assez

résistant. Injections de 14 cm. cubes de toxine diphtérique dans la jugulaire, à 8 h. 25. Toute la journée du 30 se passe sans incidents. Pas de troubles généraux, pas de vomissements, pas de défécations.

1er juillet. Même état; le chien, reste couché en rond pendant toute la journée; il s'inquiète de ce qui se passe autour de lui, accepterait très volontiers des aliments, mais on ne lui laisse prendre un peu de lait que le 3 juillet. Tout se passe bien et, le 10 juillet, notre sujet, alimenté peu à peu, n'a plus qu'un peu de faiblesse; son état général est très satisfaisant.

B. — Chien de race commune, 16 kilog., en état normal d'alimentation. Injection de 16 cm. cubes de toxine diphtérique dans la jugulaire à 8 h. 30 du matin.

A part un peu de tristesse et d'abattement, l'animal n'a rien présenté d'anormal pendant toute la journée du 30 juin.

Le *1er juillet*, à 6 heures du matin, on trouve dans la loge des matières vomies pendant la nuit, l'animal est beaucoup plus triste et beaucoup plus malade que la veille.

A 9 h. 1/4 du matin, l'état s'est aggravé, le chien est étendu sur la paille, ne répond plus à la voix et, quand on le relève, il retombe lourdement sans chercher à prendre une attitude normale.

A 9 h. 1/2, vomissements répétées de matières muqueuses légèrement teintées de sang.

11 h. 1/2. Le sujet est très bas; on peut prévoir sa mort à bref délai; il a par moments, sans se relever, des défécations d'odeur infecte et fortement colorées, obtenues à la suite de violents efforts.

Respiration très lente, abdominale.

L'animal meurt à midi 1/2, 28 heures après le début de l'expérience.

Autopsie. — Lésions habituelles produites par les toxines diphtériques; muqueuse intestinale rouge et recouverte d'un enduit gélatineux.

Foie volumineux avec de nombreux points blancs.

XL. — Expérience du 6 juillet 1896.

A. — Chien à jeun depuis le 28 mai, en état d'inanition, mais encore très résistant et pesant 12 kilog. Injection de 24 cm. cubes de toxine diphtérique dans une jugulaire, à 4 h. 1/2 du soir.

6 heures. On ne voit rien d'apparent dans l'état général.

7 heures. Le sujet paraît triste.

Le 7 juillet, à 5 h. et demie, on trouve le chien dans le même état: il est couché en rond et paraît dormir constamment. Cependant, dans la matinée, il a eu des nausées et des efforts de vomissement sans résultat.

11 h. 15. Nouveaux efforts de vomissement avec rejet de matières muqueuses.

Le reste de la journée se passe sans incidents nouveaux.

Le 8 juillet à 5 h. et demie du matin, le chien est toujours dans le même état, il n'a pas revomi et semble aller aussi bien que possible.

On le conserve ainsi en l'alimentant un peu jusqu'au 12 juillet.

B. Chien 17 kilog., état normal d'alimentation. Injection de 34 cm. cubes de toxine diphtérique dans une jugulaire à 4 h. et demie du soir. La dose est exactement proportionnelle à celle qu'a reçue le sujet A.

On ne note rien de particulier pendant tout le reste de la soirée.

Le 7 juillet à 5 h. 1/2 du matin le sujet est ou paraît être dans le même état.

Cependant, à 10 h. 1/2 du matin surviennent des vomissements liquides, répétés, accompagnés d'efforts violents. La situation s'aggrave pendant la journée du 7 et le soir l'état du chien est assez sérieux pour permettre de prévoir une mort très prochaine.

En effet, le 8 juillet à 5 h. 1/2 on trouve l'animal mort, avec autour de lui des traces de vomissements et de défécations sanguinolentes.

Autopsie.— Lésions viscérales intestinales et hépatiques déjà vues chez les sujets intoxiqués par la toxine diphthérique.

Dans les dernières expériences qui viennent d'être décrites, nous avons vu les chiens à jeun survivre à l'intoxication par le poison diphtérique, alors que, dans les premières, on avait des différences surtout dans la marche générale de l'empoisonnement. Les animaux à jeun mouraient comme les autres, parfois avec peu de différence relativement au délai même de la mort, mais après avoir été moins malades et avoir résisté plus longtemps aux premiers effets.

Les doses injectées étant aussi fortes, parfois même plus fortes, nous ne pouvons pas expliquer ces différences autrement que par une variation dans l'activité des échantillons de toxine qui nous étaient remis.

Mais quoi qu'il en soit, nos dernières expériences sont absolument concluantes et démontrent la résistance plus grande des animaux inanitiés comparés aux animaux en état d'alimentation normale.

Poursuivant notre objectif, et désirant savoir quelles sont parmi les substances de l'alimentation celles qui, plus que les autres, semblent devoir jouer un rôle dans l'élaboration des éléments de l'auto-intoxication, nous avons fait les essais suivants :

XLI. — Expérience du 10 mars 1896.

A. — Chien à jeun depuis 25 jours, pesant 11 kilog. Injection de 5 cm.c. 5 de toxine diphtérique, dans une jugulaire, à 9 h. 40 du matin.

12 heures. L'animal semble un peu triste, il reste blotti dans un coin, mais c'est tout ce que l'on observe pendant tout le reste de l'après-midi.

11 *mars*. Encore pas de manifestations aiguës, l'animal semble un peu plus gai que la veille.

12 *mars*. Même état; dans la soirée de ce jour, on fait prendre un peu de lait tiède au sujet pour le soutenir.

13 *mars*. *Idem*, on continue l'alimentation progressive. Aucune manifestation toxique.

14 *mars*. Le sujet va toujours bien.

15, 16, 17, 18, 19 et 20 *mars*. On a soumis l'animal à un régime de plus en plus substantiel, sans voir apparaître le moindre symptôme toxique.

Cependant notre sujet est toujours un peu faible et sa nutrition ne se remonte que bien lentement.

Le 21 mars, sans que rien n'ait permis de le prévoir, l'animal est trouvé mort dans sa loge.

Autopsie. — Aucune lésion intestinale; le foie seul a quelques taches blanches, mais de peu d'importance. Les tissus, comme les muqueuses, ont une légère teinte subictérique.

B. — Chien à jeun depuis 25 jours, pesant 18 kilog. On lui fait absorber par le tube digestif, en plusieurs fois, une solution de glucose chimiquement pur. L'animal prend ainsi 300 grammes de sucre. Injection de 9 cm. cubes de toxine diphtérique dans une jugulaire à 9 h. 25 du matin.

Toute la journée du 10 se passe sans incident : le soir seulement le sujet paraît un peu triste.

Le 11 mars, à 7 heures du matin on n'a encore rien à noter, mais à 8 h. 40 surviennent des efforts de vomissement, avec expulsion d'une très petite quantité de liquide muqueux.

9 heures du matin. Vomissements fortement teintés de sang.

9 h. 45. Nouveaux efforts de vomissement avec rejet de liquides très sanguinolents. Ces diverses manifestations se compliquent de défécations diarrhéiques et dysentériques : l'animal s'affaiblit de plus en plus dans l'après-midi et le soir, à 7 h. 15, il meurt.

Autopsie. — Les viscères digestifs sont très congestionnés; la muqueuse intestinale est rouge; il y a du sang épanché dans le canal. Foie gonflé et présentant des points blancs à la surface.

G. — Petit chien à jeun depuis 25 jours, pesant 11 kilog. On lui fait absorber par le tube digestif et en plusieurs fois une dissolution aqueuse de peptones sèches jusqu'à concurrence de 250 grammes. Injection de 5 cm.c.5 de toxine diphtérique dans la jugulaire à 9 h. 35 du matin.

Jusqu'à midi on ne note rien de particulier; l'animal à partir de ce moment paraît un peu triste et à 4 h. 15 il a des vomissements assez

abondants de mucus teinté de bile. La soirée se passe sans autre incident.

11 *mars*. On trouve le sujet très triste et très abattu; il a vomi pendant la nuit et à 10 h. 45 du matin il montre encore de violents efforts de vomissement avec rejet de matières sanguinolentes.

1 h. 15. L'animal a des défécations très odorantes colorées par un sang noir.

2 h. 45. Vomissement de sang. Le sujet est sur le flanc, dans un état très grave qui, brusquement, s'aggrave encore dans la soirée. Mort à 7 h. 15.

Autopsie. — Lésions viscérales et hépatiques déjà décrites.

D. — Chien témoin. État normal d'alimentation, 17 kilog. Injection de 8 cm.c. 5 de toxine diphtérique dans une jugulaire à 9 h. 55. Jusqu'à 7 h. et demie du soir, le sujet, qui a été seulement un peu triste dans l'après-midi, ne présente pas de manifestations toxiques; mais à 7 h. et demie surviennent des efforts de vomissement avec rejet de matières muqueuses.

Cet animal a été malade pendant deux jours encore et est mort dans la nuit du 12 au 13 mars.

Autopsie. — Lésions viscérales et hépatiques déjà décrites.

Les séries d'expériences que nous avons faites, en mettant en parallèle des animaux à jeun et des animaux en état normal d'alimentation, renferment un certain nombre d'enseignements sur lesquels nous nous proposons de revenir; mais avant, nous croyons utile de résumer dans un tableau les principaux résultats à bien retenir.

Durée du jeûne.	Toxine injectée.	Voie d'introduction.	Premières manifestations toxiques.	Mort.
8 jours	pneumobacilline	veine mésentérique	25 heures	29 h. 1/2
néant	—	—	1 h. 10	10 h. 45
6 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	21 heures	43 heures
néant	—	—	3 heures	9 h. 50
5 jours	pneumobacilline	veine mésentérique	40 minutes	28 heures
néant	—	—	35 minutes	23 h. 1/2
6 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	10 h. (?)	14 h. (?)
néant	—	—	2 heures	14 h. (?)
20 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	26 heures	35 heures
néant	—	—	2 h. 30	27 h. 1/2
21 jours	—	—	14 heures	33 h. 1/2
18 jours	toxine diphtérique	veine mésentérique	22 heures	29 heures
néant	—	—	4 heures	28 heures

Durée du jeûne.	Toxine injectée.	Voie d'introduction.	Premières manifestations toxiques.	Mort.
—	—	—	—	—
28 jours	toxine diphtérique	veine mésentérique	néant	néant
néant	—	—	2 heures	32 heures
32 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	néant	néant
néant	—	—	16 heures	28 heures
39 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	18 heures	néant
néant	—	—	18 heures	30 heures
25 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	néant	11 jours après
néant	—	—	9 h. 1/2	2 jours 1/2
8 jours	toxine diphtérique	veine jugulaire	5 h. 1/4	7 h. 1/2
néant	—	—	2 heures	5 h. 10

On voit, en somme, que, chez les animaux à jeun, les premières manifestations toxiques se montrent généralement beaucoup plus tard que chez les animaux témoins et que, dans quelques circonstances, elles peuvent même faire complètement défaut.

De ce côté la différence est plus grande que celle que l'on trouve parfois dans le moment de la mort ; cependant, alors que tous nos chiens témoins ont été tués par les injections de poisons microbiens même atténués, quatre sujets à jeun ont résisté complètement aux effets de ces poisons.

On peut remarquer aussi qu'à partir du moment où les animaux à jeun et inanitiés commencent à présenter des troubles fonctionnels, ils meurent généralement assez vite et ne résistent pas longtemps aux effets de l'intoxication. Chose très particulière et assez fréquente, les lésions relevées à la nécropsie des animaux inanitiés et des témoins n'ont jamais la même gravité. Alors que chez la plupart des témoins, les viscères digestifs, la muqueuse intestinale, le foie, la rate présentaient les altérations habituelles que produisent la pneumobacilline et la toxine diphtérique ; chez les chiens inanitiés, l'entérite, l'entérorrhagie étaient peu marquées et ont manqué souvent. Le foie, qu'il s'agisse d'injection par une veine périphérique ou une veine mésentérique, était peu malade et n'offrait pas toujours les caractères du foie infectieux, dont nous parlerons plus loin en revenant avec quelques détails sur cette curieuse particularité.

Tout en tenant compte de la variation possible de l'activité des toxines employées, on peut voir encore que ce sont généralement les animaux à la diète depuis plus longtemps, et les plus inanitiés, qui ont le mieux résisté aux effets des toxines et montré les plus grandes différences avec les animaux témoins.

En effet, il nous a semblé que pour que l'influence du jeûne se fasse réellement sentir, il importait que ce jeûne soit effectif, et nous entendons par là qu'il ait eu pour conséquence évidente de modifier la nutrition et l'état général de l'animal.

Il ne suffit pas qu'un animal ait été mis à la diète depuis quatre ou cinq jours; si son état d'embonpoint, si l'état de ses réserves nutritives lui ont permis de résister aux déperditons et de maintenir sur ses propres économies le taux de sa nutrition, il peut se comporter à l'égard des toxines comme un animal témoin et en subir les effets, avec autant, sinon plus d'intensité. C'est ce que l'on voit dans l'expérience XXXIII, dans laquelle il s'agit d'un chien à jeun depuis cinq jours, mais qui jeune, fort, vigoureux et gras avant la diète, avait admirablement résisté et par contre a été très malade lorsqu'on lui eut injecté la pneumobacilline dans une veine mésentérique.

Enfin l'expérience XLI elle-même est, à notre avis, fort démonstrative; non pas qu'elle nous permette de savoir si ce sont les peptones ou le glucose qui constituent les matières et éléments que modifient les toxines, mais parce que mieux que les autres peut-être elle prouve l'influence de l'inanition. Dans cette expérience nous voyons en effet que seul l'animal à jeun depuis vingt-cinq jours et auquel on n'a rien donné, a résisté à la toxine diphtérique. Il n'a pas présenté de symptômes toxiques et, si on l'a trouvé mort onze jours après dans sa loge, rien ne permettait de prévoir ce résultat que nous attribuons à un état général de faiblesse, conséquence de l'inanition, plutôt qu'au poison microbien.

Les autres chiens B et C étaient à jeun depuis vingt-cinq jours, mais il a suffi de leur faire prendre à l'un des peptones, à l'autre du glucose pour voir les manifestations toxiques du poison diphtérique se montrer avec autant d'intensité

que chez le chien D qui servait de témoin et se trouvait dans un état normal d'alimentation.

Voilà des faits bien acquis et bien positifs, sur l'interprétation desquels on pourra maintenant discuter mais qui n'en resteront pas moins ce qu'ils sont.

Pour nous, il est donc actuellement certain que la diète et l'inanition retardent ou s'opposent parfois aux effets de la pneumobacilline et de la toxine diphtérique chez le chien. Nous disons de la pneumobacilline et de la toxine diphtérique, car le temps ne nous a pas permis d'essayer d'autres toxines dans les mêmes conditions, et nous ne prétendons pas, sans preuves, généraliser nos résultats à toutes les toxines.

Nous avons la certitude que, vis-à-vis d'autres poisons microbiens, l'influence du jeûne peut être aussi appréciable et nous nous efforcerons même de le vérifier dès que nous le pourrons ; mais nous ne voulons rien préjuger sur des faits probables mais non prouvés. Nous arrivons donc à l'interprétation de ces faits et à la recherche des explications capables de pénétrer la raison de cette influence du jeûne dans les intoxications par poisons microbiens.

Deux hypothèses se présentent immédiatement :

1° Chez les animaux à jeun et inanitiés, les toxines, arrivant dans un organisme appauvri, privé de substances nutritives et réparatrices indispensables, se trouvent au contact d'éléments cellulaires affamés, prêts à transformer, à élaborer et à assimiler tout ce qui se présente, détruisant par conséquent, en partie ou en totalité, les poisons microbiens avant qu'ils aient pu agir.

2° Les toxines microbiennes agiraient plus lentement ou n'agiraient pas, parce que l'organisme inanitié manquerait des éléments sur lesquels porte l'activité fermentative de ces toxines, pour arriver à la production des poisons immédiatement actifs.

De ces deux hypothèses, la seconde nous paraît plus probable et plus en rapport avec ce que l'on observe dans les expériences relatives aux effets des toxines et particulièrement avec la façon d'agir de la pneumobacilline et du poi-

son diphtérique, que nous avons plus spécialement étudiés.

Ces toxines en effet, ainsi que beaucoup d'autres probablement, diffèrent essentiellement des poisons chimiques ordinaires. Il y a entre elles et les enzymes ou diastases des analogies nombreuses que l'on trouve dans leur origine, dans leur composition, dans leur altération facile par la chaleur et le contact de l'air, dans leur mode d'action, etc.

Comme les diastases et les venins, les toxines microbiennes peuvent être introduites dans le tube digestif, même à dose élevée, sans produire d'effets, tandis qu'injectées sous la peau ou dans une veine, elles sont actives à dose faible.

De plus, tandis que les poisons chimiques ont des effets immédiats ou presque immédiats, surtout quand on les injecte dans une veine, quelques toxines ont des effets qui demandent toujours un certain temps pour devenir manifestes et sont séparés du moment de l'injection par une période latente, représentant une véritable phase d'incubation. Nous ne préjugeons rien sur ce qui peut se passer pendant cette période d'incubation, mais nous pouvons croire à un travail fermentatif quelconque, se produisant aux dépens des éléments organiques.

D'ailleurs, dans leur étude sur les toxines diphtériques, Roux et Yersin établissent fort bien que l'agent pathogène, sécrété par le bacille de Löffler, est une véritable diastase.

Nous admettons donc que la diète sévère et prolongée peut avoir pour effet d'enlever des éléments chimiques, dont la toxine-ferment fait des dérivés toxiques et aux dépens desquels se produit l'auto-intoxication.

En effet, pendant l'abstinence, l'animal se nourrit au dépens de ses réserves et de sa propre substance : ce sont les matériaux qu'il a accumulés qui sont oxydés au fur et à mesure des besoins, avec d'autant plus de parcimonie que leur proportion est plus faible. L'organisme emploie tout ce dont il dispose à son propre entretien et d'autant mieux qu'il a moins de matériaux à sa disposition, comme cela arrive dans les cas de jeûnes prolongés.

Au début, il utilise d'abord les graisses qui disparaissent assez vite et assez complètement; puis c'est le tour des sub-

stances accumulées dans les organes où les échanges sont actifs, tels que la rate et le foie; enfin, après l'épuisement de ces réserves, les albuminoïdes du sang et des muscles sont attaqués, tandis que les tissus nerveux et osseux, moins oxydables, perdent relativement beaucoup moins.

Il nous semble qu'un organisme dont les réserves nutritives constituent la seule ressource a peu de propension à les employer à un autre usage qu'à son entretien, et le fait d'autant moins facilement que ces réserves sont plus réduites.

Notre hypothèse de l'innocuité relative des injections de toxines microbiennes, chez les animaux inanitiés, par suite de l'insuffisance des matériaux à élaborer, peut trouver, nous n'osons pas dire sa démonstration, mais sa justification dans les particularités suivantes :

1° L'intervalle généralement assez long qui, dans la plupart des expériences, sépare le moment de l'injection de l'apparition des premiers symptômes, quand ils doivent se montrer; intervalle qui peut correspondre à une formation lente de produits immédiatement toxiques.

2° La nature même des toxines dont nous nous sommes servis, qui ont toutes les allures non de poisons immédiats mais de ferments diastasiques, comme nous l'avons déjà rappelé plus haut.

3° La résistance habituellement plus grande des animaux soumis à une privation d'aliments sévère et prolongée, par rapport à ceux qui ont été mis à une diète moins longue et moins efficace. Il semble vraiment que plus l'organisme est pauvre et épuisé, mieux il supporte le contact de la toxine-ferment.

4° L'aggravation assez rapide ou l'apparition des manifestation toxiques, coïncidant avec une ingestion d'aliments, chez les animaux qui sont encore sous l'influence immédiate du poison microbien et ne l'ont pas encore éliminé ou, peut-être, détruit.

5° L'annulation de l'influence du jeûne, par le seul fait de l'administration préalable d'une petite quantité de glycose ou de peptone à l'animal inanitié.

Nous ne prétendons pas que l'hypothèse d'une destruction

partielle ou totale de la toxine, par l'activité cellulaire de l'organisme inanitié, ne soit pas en partie soutenable, elle est séduisante et n'est pas exclue par l'autre; mais elle est certainement moins facile à justifier et ne peut à elle seule expliquer ou permettre d'expliquer tous les résultats que nous avons obtenus.

En sommes, nous serions assez disposés à donner, à titre d'hypothèse, la double explication suivante :

Les organismes en état d'abstinence ou d'inanition résistent mieux à l'action de certaines toxines microbiennes, parce que, mieux que les autres, ils sont aptes à les détruire partiellement et surtout parce qu'ils manquent des matériaux sur lesquels ces toxines doivent agir pour produire les phénomènes d'auto-intoxication.

On pourrait aussi penser que les effets des toxines sont retardés ou font défaut chez les chiens inanitiés, par suite de la perte de l'impressionnabilité des éléments nerveux, mais cette explication n'est pas admissible, étant donné qu'au contraire nos animaux à jeun étaient plus que les autres sensibles aux actions des poisons immédiats. Nous n'en rappelons qu'un exemple, cité au cours de notre exposé expérimental et qui est donné par le chien A, de l'expérience XXXVIII. Cet animal ayant accidentellement absorbé des aliments, nous avons voulu rapidement le faire vomir et nous avons obtenu ce résultat *avec une faible dose* d'apomorphine qui a agi très énergiquement sur lui et l'a fortement impressionné. Or, les centres nauséeux sont de ceux qui habituellement résistent mal aux influences déprimantes et perdent assez vite leur impressionnabilité. Par conséquent si, chez nos chiens inanitiés, les symptômes habituels de l'intoxication par le poison diphtérique, comprenant des vomissements parfois d'une grande violence, sont retardés ou manquent absolument, c'est que leur agent provocateur est impuissant ou fait défaut.

On a vu plus haut que si les effets de certaines toxines sont retardés par la diète, ils marchent généralement assez vite, à partir du moment où ils se montrent, et tuent les animaux sans produire de lésions organiques aussi graves que

celles que l'on relève, au contraire, chez les chiens qui étaient en état normal d'alimentation et de nutrition.

On peut de ce fait donner la raison suivante :

Chez les chiens inanitiés, le poison produit dans l'organisme sous l'influence de la toxine, pendant la période latente qui suit l'injection, se forme très lentement, quand il le peut, et en petite quantité. A un moment donné il doit arriver à se trouver en porportion suffisante pour agir, et il est probable que cette proportion n'a pas besoin d'être élevée pour impressionner un organisme dont la résistance est excessivement amoindrie. Alors les troubles physiologiques éclatent avec une grande violence et tuent le sujet, avant d'avoir laissé aux lésions anatomiques le temps suffisant pour évoluer complètement.

En somme, quelle que soit l'explication admise à propos des résultats que nous avons constatés, l'influence de l'abstinence et de l'inanition sur les effets de la pneumobacilline et de la toxine diphtérique reste évidente, et on comprend que l'on puisse songer après cela à revenir sur la question de la diète, dans le traitement des maladies infectieuses.

Nous y avons pensé nous-mêmes, non pas pour exagérer la portée de nos conclusions, mais pour prévenir, au contraire, contre des généralisations trop hâtives, qui feraient dire à nos expériences plus qu'elles ne veulent dire.

De tout temps l'importance de la diète a frappé les médecins, et, dans le traitement des maladies, son opportunité est toujours sujette à discussion.

Si à certaines époques les procédés d'hygiène thérapeutique ont été un peu négligés, la diète a toujours conservé un rôle capital, et la question d'alimentation des malades préoccupe constamment ceux qui ont à leur donner des soins.

Dans les maladies infectieuses pyrétiques, on peut reconnaître à la diète certains avantages: 1° elle suspend l'entrée d'un certain nombre de produits toxiques, contenus dans les aliments, produits qui viendraient s'ajouter à ceux qui sont la conséquence ou la cause de la maladie; 2° elle évite de fournir aux germes et bactéries du tube digestif, des maté-

riaux à élaborer qui renforcent ou compliquent l'infection primitive; 3° la diète, en supprimant l'apport d'aliments nouveaux, restreint la production ou prévient la formation exagérée des déchets organiques, des substances de désintégration peu oxydées et toxiques, dont on admet l'élaboration pendant l'état de fièvre; 4° on a reconnu enfin que la diète évite la congestion de certains organes, notamment le foie, dont nous avons démontré le rôle important dans les empoisonnements par certaines toxines microbiennes. L'importance de cette dernière observation, mise en parallèle avec le résultat des nos précédents essais, n'échappera à personne.

Par contre, on a reproché à la diète d'affaiblir le sujet et de le mettre dans des conditions d'infériorité qui le rendent incapable de résister à des complications légères et prolongent la convalescence; aussi a-t-on dit que, dans les maladies infectieuses franchement fébriles, dans lesquelles le pouvoir digestif est assez bien conservé, il faut en profiter largement et alimenter les malades.

Nous n'avons pas à entrer dans la discussion de cette opinion, qui nous conduirait trop loin en nous mettant presque dans la nécessité de rechercher dans quelles maladies la diète est ou n'est pas indiquée, mais nous nous contenterons de dire que nous trouvons très judicieuse la remarque ancienne d'Hippocrate, jugeant qu'il est aussi nuisible de nourrir trop peu que de nourrir trop. Il est certainement des circonstances dans lesquelles la diète doit s'imposer et cela pour les raisons que nous avons développées, à la suite de l'exposé expérimental qui nous a appris que les animaux à jeun résistent mieux que les autres, aux effets spéciaux de certains poisons microbiens.

Et d'ailleurs, il est des faits cliniques qui confirment ces données de l'expérimentation et plaident en faveur de l'utilité qu'il y a parfois à supprimer toute alimentation véritablement réparatrice du régime de certains malades.

Nous ne citerons qu'un exemple, celui qui nous est offert par la dothiénentérie. Combien de fois n'a-t-on pas vu des malades, à la fin d'une fièvre typhoïde, n'ayant plus de température, plus de troubles généraux, paraissant complète-

ment entrés en convalescence, et qui brusquement, pour avoir absorbé trop tôt des aliments réparateurs, ont été pris d'accès violents qu'on serait tenté de confondre avec une rechute grave !

Est-ce à dire cependant que, de nos expériences et de ces cas particuliers, il faille conclure à un retour rigoureux à la pratique ancienne de la diète sévère?

Faudra-t-il, comme autrefois, supprimer tout aliment aux accouchées, aux opérés, en prévision d'une infection possible et d'une aggravation de ses effets par l'alimentation?

Nous nous gardons bien d'aller jusque-là et ce serait mal apprécier nos essais que de les interpréter ainsi. Et d'abord, les conditions dans lesquelles se pratiquent actuellement toutes les opérations chirurgicales et obstétricales ne sont pas les conditions anciennes, l'antisepsie supprimant aujourd'hui la majorité des infections secondaires; de plus, il y a fondamentalement une différence énorme entre l'organisme déjà envahi par des microbes et empoisonné par leurs toxines et l'organisme chez lequel les microbes n'ont pas encore élu domicile et que l'on doit au besoin préparer à leur résister.

Dans ce dernier cas, les éléments vivants doivent avoir leur maximum de résistance et il importe toujours de ne pas les affaiblir. C'est dans la première hypothèse seulement que la question de la diète peut se discuter et qu'il est utile de savoir choisir les circonstances dans lesquelles on doit éviter de donner à la toxine-ferment des matériaux à élaborer.

Il ne faut pas comprendre autrement cette démonstration expérimentale directe, qui nous semble proposée pour la première fois, en faveur de l'utilité de la diète dans certaines formes d'intoxication. Au point de vue de la pratique médicale, c'est une question sur laquelle nous nous proposons de revenir.

Pour le moment, nous nous contentons de souligner les faits essentiels suivants : *cliniquement*, la grande utilité de la diète a été longtemps et souvent reconnue; *expérimen-*

talement, nous avons vu le jeûne et l'inanition atténuer la gravité des manifestations toxiques, produites par l'injection de certains poisons microbiens.

IX. — PRODUCTION RAPIDE D'HÉMORRAGIES INTESTINALES GRAVES ET ABONDANTES, A LA SUITE DE L'INJECTION VEINEUSE DE CERTAINES TOXINES MICROBIENNES.

Dans la plupart des expériences ci-devant décrites, particulièrement dans celles qui ont été faites avec la pneumobacilline, nous avons signalé, parmi les symptômes et les lésions observés, l'entérorragie, des hémorragies intestinales, parfois très graves, et remarquables aussi par la rapidité avec laquelle elles se sont produites[1].

Ce sont des faits sur lesquels nous avons déjà attiré l'attention[1] et que Gauthier [2] a exposés dans la thèse qu'il a faite dans notre service et sous notre direction. Ces faits nous les reprenons ici, car ils font partie de l'ensemble des recherches que nous avons poursuivies sur l'action des toxines.

Nous leur accordons quelque importance parce qu'ils contribuent à éclairer la pathogénie, encore discutée, des hémorragies gastro-intestinales que l'on observe dans certaines maladies.

Nous n'avons pas ici à passer en revue les divers mécanismes invoqués, tour à tour acceptés, critiqués et abandonnés, et nous nous contentons de faire remarquer que les effets congestifs, inflammatoires et vaso-dilatateurs intenses que peuvent produire les toxines microbiennes doivent souvent jouer le rôle prépondérant dans la production de ces hémorragies.

En expérimentant avec la toxine sécrétée par le bacille pyocyanique, Charrin a le premier, croyons-nous, démontré la possibilité de produire des hémorragies intestinales, par

1. GUINARD et ARTAUD, Entérite et hémorragies intestinales produite par la pneumo-bacilline (*Société des sciences médicales de Lyon*, 27 mars 1895).
2. GAUTHIER, *Hémorragies gastro-intestinales dans les cirrhoses du foie* (thèse de Lyon, 1895).

la seule injection d'un poison microbien débarrassé de ses germes.

Après lui, Courmont et Doyon, étudiant les lésions intestinales de la toxine diphtérique, ont constaté, chez les animaux morts à la suite de l'injection de 1 cm. c. 1/2 de toxine, une vive congestion, des hémorragies, des infarctus, des ecchymoses des organes internes et des muqueuses. Ils ont indiqué aussi que, pendant les dernières heures de sa vie, le chien vomit quelquefois un peu de sang et que le thermomètre sort ensanglanté du rectum.

Ces effets congestifs violents, que l'on retrouve également dans les autopsies rapportées dans les mémoires de Roux et Yersin, démontrent que le poison sécrété par le bacille de Löffler est un vaso-dilatateur puissant.

Nous avons nous-mêmes déterminé et observé les mêmes lésions avec le même poison, mais, bien que fort remarquables par leur rapidité et leur gravité, jamais les hémorragies n'ont atteint la violence de celles que nous avons déterminées parfois avec la pneumo-bacilline.

C'est, de tous les poisons microbiens que nous avons essayés, celui qui s'est présenté comme le plus violent des congestifs et des vaso-dilatateurs, toutes les fois au moins que nous nous sommes servis de produits préparés depuis peu, avec des cultures fraîches et très actives.

Dans les expériences décrites plus haut et faites par nous en vue de prouver l'action de renforcement produite par le passage dans le foie, on verra, soit dans la description des symptômes, soit dans le compte rendu des autopsies, les hémorragies intestinales graves et les enterorragies être signalées souvent ; mais voici, en plus, un certain nombre d'essais spéciaux où il est plus facile de suivre la marche et les moments d'apparition de ces manifestations graves.

XLII. — Expérience du 25 mars 1895.

A un chien de berger très vigoureux et très résistant, pesant 20 kilog, on injecte 30 cm. cubes de *pneumobacilline* dans une jugulaire à 8 h. 1/2 du matin. Cette injection produit les symptômes immédiats déjà décrits, mais après 10 minutes environ ces symptômes ont disparu.

A 10 h. 15 apparaissent des défécations réitérées avec ténesme; l'animal expulse des matières qui, d'abord diarrhéiques, ne tardent pas à devenir sanguinolentes; en même temps le sujet présente des vomissements fréquents et très pénibles, qui sont tout d'abord teintés de rouge et se transforment, 3 h. 1/2 après l'injection, en vomissements de sang presque pur.

Le lendemain matin à 9 heures, on trouve le chien mort. Tout autour de lui, le sol est souillé d'excréments très odorants, d'une coloration absolument rouge.

L'état du cadavre permet de faire remonter la mort aux environs de 3 ou 4 heures du matin.

Autopsie. — A l'ouverture du cadavre, la section des vaisseaux laisse échapper un sang noir, incoagulé, poisseux, brillant, ayant l'aspect du sirop de groseille. Les tissus présentent une coloration noire généralisée. Le foie est gorgé de sang, marbré de taches violacées et de points blancs.

Les intestins sont extérieurement teintés de rouge et présentent un piqueté hémorragique diffus. L'intestin grêle est rempli de liquide et à l'ouverture, il laisse s'écouler une quantité considérable d'un sang pur, noir et incoagulé. En certains points, la quantité de sang est telle que l'intestin ressemble à un véritable boudin ou à un vaisseau distendu.

La muqueuse est rouge, noire en certains endroits; les plaques de Peyer sont hyperhémiées; l'estomac ne paraît pas malade, sa muqueuse est légèrement rosée.

Dans cette expérience, 30 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire d'un chien de 20 kilog. avaient déjà provoqué des vomissements *sanguinolents* moins de 2 heures après, et après la mort, survenue au bout de 19 heures environ, on a trouvé les restes d'une hémorragie intestinale des plus graves et des plus abondantes.

XLIII. — Expérience du 26 mars 1895.

On injecte 30 cm. cubes de *pneumobacilline* dans la jugulaire d'un chien de 26 kilog. On note des défécations fortement sanguinolentes après 2 h. 35 et des évacuations de sang presque pur au bout de 4 h. 20. L'animal a été tué en 14 heures et à l'autopsie on a constaté que la toxine avait provoqué le développement d'une entérite des plus graves, avec inflammation excessive de la muqueuse, congestion des plaques de Peyer et hémorragie abondante.

En certains endroits, l'intestin est plein d'un sang noir, incoagulé, presque pur; en l'ouvrant, on a l'illusion d'un vaisseau distendu. Il est

intéressant de faire remarquer encore que ces lésions s'arrêtent au pylore et que la muqueuse stomacale est à peine rosée.

En somme, le passage du sang dans l'intestin avait commencé, 2 h. 1/2 après l'injection et en 14 heures l'animal était tué avec une entérorragie des plus graves. Nous en avons présenté les pièces à la Société des sciences médicales de Lyon.

XLIV. — Expérience du 28 mars 1895.

A un chien de 17 kilog. on injecte 15 cm. cubes d'une culture récente de pneumo-bacille, à 8 h. 15 du matin. Immédiatement après l'injection, l'animal montre un peu de tristesse et d'agitation, il a des coliques, de la diarrhée ; 15 minutes après ces symptômes s'atténuent, 1 h. 1/2 après, apparition de nouveaux symptômes caractérisés essentiellement par de la dysenterie et des vomissements.

2 h. 1/4 après l'injection, l'animal est très abattu, constamment secoué par des efforts de vomissements. Il vomit du sang absolument pur.

Les selles dysentériques sont de plus en plus fréquentes et odorantes à 4 h. 50, les matières expulsées par l'anus ressemblent à du sang presque pur; elles s'échappent sans effort et presque continuellement.

Le sujet meurt à 5 h. 12.

Autopsie. — Les lésions observées sont celles que nous avons déjà décrites; du côté de l'intestin nous notons un piqueté hémorragique de la séreuse péritonéale de l'intestin grêle. Celui-ci est rempli, comme un gros vaisseau, d'un sang noir et incoagulé. La muqueuse est très rouge et très enflammée.

Dans cette expérience une dose de pneumobacilline, préparée récemment, inférieure à 1 cm. cube par kilog. a provoqué une évacuation franchement hémorragique, après 2 h. 1/2 et la mort en 9 heures avec hémorragie intestinale grave.

XLV. — Expérience du 28 mars 1895.

Chien de chasse 17 kilog., atteint d'une pleurésie double. Injection de 6 cm. cubes de pneumobacilline dans une jugulaire, à 10 h. 15 du matin. Production de troubles immédiats qui disparaissent complètement.

11 h. 5. L'animal a déjà des hématémèses et de la dysentérie. Il paraît souffrir beaucoup de violentes coliques, qui le poussent à faire des efforts répétés, pendant lesquels il expulse des matières très sanguinolentes.

Les symptômes toxiques se sont rapidement aggravés et l'animal est mort à 2 h. 20, après-midi.

Autopsie. — Lésions congestives précédemment décrites. La tunique externe de l'intestin est rosée et présente des taches ecchymotiques nombreuses. Comme précédemment l'intestin est rempli de sang noir et incoagulé, mélangé dans le duodénum avec une forte proportion de bile.

Chez le sujet de cette expérience, nous notons des évacuations hémorragiques moins d'une heure après l'injection des 6 cm. cubes de toxine, et la mort en quatre heures avec hémorragie intestinale abondante.

XLVI. — Expérience du 25 avril 1895.

Petit chien pesant 15 kilog. en excellent état. Injection de 5 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire à 8 h. 20 du matin. Les effets immédiats se sont surtout caractérisés par des troubles de la respiration et une action soporifique très nette. Mais, après quelques minutes, tout cela disparaît.

9 h. 40. Vomissements fréquents, d'abord alimentaires, puis muqueux.

9 h. 55. Vomissements de mucus coloré en rouge. Expulsion, avec ténesme, de matières diarrhéiques odorantes.

10 h. 15. Les matières vomies sont très chargées de sang et les défécations sont aussi sanguinolentes.

12 heures. Le sujet est très affaibli et ne vomit plus.

3 heures. Le chien est sur le flanc; il expulse, par l'anus, du sang presque pur, sans aucun effort.

5 h. 15. Le sujet meurt.

Autopsie. — En plus des lésions décrites, nous relevons plus spécialement le piqueté hémorragique de la surface de l'intestin. La muqueuse intestinale est d'un rouge foncé, violacé, et l'intestin contient une assez grande quantité d'un liquide noir, très fluide, qui ressemble à du sang asphyxique dilué.

Dans cette expérience, en 1 h. 35, nous avons vu des évacuations sanguinolentes, le sujet est mort avec hémorragie intestinale, neuf heures après l'injection.

XLVII. — Expérience du 9 juin 1895.

Injection de 9 cm. cubes de *pneumobacilline* dans la fémorale d'un chien de 17 kilog. Cet animal n'a été bien malade que huit heures après, on a noté alors la dysentérie et des vomissements colorés.

L'animal est mort quarante et une heures après le début de l'expérience.

Autopsie. — Congestion générale des organes. L'intestin contient une notable quantité d'un sang noir, brillant, incoagulé ; sa muqueuse est fortement enflammée.

XLVIII. — Expérience du 10 juin 1895.

Chien de 16 kilog.; injection de 2 cm. cubes de *pneumobacilline* dans une veine mésentérique. 1 h. 1/2 après, le sujet a déjà des vomissements sanguinolents et de la dysentérie.

Mort trente heures environ après l'injection.

Autopsie. — Congestion de tous les viscères abdominaux. La surface de l'intestin présente un piqueté hémorragique intense; l'intestin lui-même est rempli d'un sang noir et incoagulé.

A ces expériences, faites plus particulièrement en vue d'étudier l'action congestive et la production des hémorragies intestinales par la pneumobacilline, nous pouvons ajouter les résultats consignés dans nos essais antérieurs, où ces effets ont été également observés. En les groupant dans un tableau général, comprenant les plus démonstratifs, on pourra voir avec quelle rapidité notre toxine a déterminé les lésions graves et les troubles que nous avons décrits.

POIDS des chiens.	DOSES de toxine.	VOIE D'INJECTION.	APPARITION des premières évacuations sanguinolentes.	HEURE DE LA MORT par rapport au moment de l'injection.
kilog.	cc.			
20	30	Veine jugulaire	1 h. 30 après l'injection	19 heures après l'injection
26	30	—	2 h. 30 —	14 — —
17	15	—	2 h. 15 —	9 — —
17	6	—	45 minutes —	4 — —
15	5	—	1 h. 35 —	9 — —
18	5	Veine fémorale	4 heures —	48 — —
8	2	—	1 h. 15 —	26 — —
17	9	—	8 heures —	41 — —
9	2	V. mésentérique	35 minutes —	16 — —
16	2	—	2 heures —	36 — —
15	4	—	45 minutes —	20 — —
14	9	—	6 heures —	12 — —
10	8	—	40 minutes —	28 — —
18	5	Veine fémorale	4 heures	40 — —
15	4	V. mésentérique	1 h. 30 —	17 — —
9	10	Veine jugulaire	1 heure —	17 — —
6	8	V. mésentérique	40 minutes —	5 — —
15	30	—	40 minutes —	11 — —
14	9	—	5 heures —	10 — 45 —
29	14	—	5 heures —	8 — —

Dans ces diverses expériences, l'autopsie des animaux a montré des lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale et toujours, dans l'intestin, du sang plus ou moins pur et en plus ou moins grande abondance. Parfois, nous l'avons dit, l'hémorragie était telle que le tube intestinal était absolument plein et distendu par un sang noir, brillant et incoagulé, identique à celui que contenaient les vaisseaux.

Nous avons dit que la toxine diphtérique déterminait aussi des hémorragies gastro-intestinales et que Charrin en avait produit également avec la pyocyanine; nous avons étudié celles de la diphtérie, mais nous avons parlé plus spécialement de celles que l'on observe après injection veineuse de pneumo-bacilline, parce que, à notre connaissance, ce sont les plus graves que l'on ait jusqu'ici obtenues, en si peu de temps, avec un poison microbien absolument dépourvu de germes. Ces effets inflammatoires et vaso-dilatateurs intenses de la pneumo-bacilline, sont parmi les autres très remarquables et nous ont paru dignes d'être signalés.

En somme, les expériences de Charrin, celles de Courmont et Doyon, Guinard et Artaud et les nôtres démontrent que certaines hémorragies gastro-intestinales, même foudroyantes par leur rapidité et leur intensité, peuvent être l'œuvre exclusive des toxines microbiennes agissant comme poisons *vaso-dilatateurs* puissants.

La localisation dominante des phénomènes congestifs à la muqueuse intestinale a pu faire penser à des effets d'élimination, on a pu croire et avancer, avec quelque apparence de raison, que l'entérite limitée à l'intestin grêle, que produit la toxine diphtérique, provient de ce que cette toxine trouve là le siège électif de son élimination.

Mais on doit remarquer d'abord que si le système vasculaire de l'intestin est celui vers lequel l'action vaso-dilatatrice du poison se fait surtout sentir, d'autres départements de l'appareil circulatoire sont également influencés, de telle sorte que, dans d'autres régions et sur d'autres organes, les phénomènes de congestion, pour être moins intenses, ne sont pas moins évidents.

L'action vaso-dilatatrice des toxines microbiennes, de la

pneumobacilline en particulier, est générale, tout le système des vaso-moteurs est impressionné; il y a un relâchement total des vaisseaux qui se traduit, au moment où il se produit, par une baisse de la pression sanguine. Cette baisse de pression commence peu de temps après la première apparition des symptômes toxiques, elle est évidente et facile à suivre sur tous nos tracés où on la voit s'accuser lentement et très progressivement, pendant toute la première phaso de l'empoisonnement.

L'hypotension arrive à atteindre un niveau très inférieur et, dans les instants qui précèdent la mort, la pression artérielle est presque nulle; tous les vaisseaux sont relâchés, ils ont perdu leur tonicité et, à cela s'ajoutant l'affaiblissement des contractions cardiaques, on conçoit qu'à l'ouverture d'une artère, même voisine du cœur, on voie le sang couler sans force et sans impulsion, presque comme s'il s'échappait d'une veine.

Mais la chute de la pression à ces limites extrêmes se fait habituellement d'une façon assez soudaine: bien qu'inférieure à la normale et progressivement descendante pendant l'évolution des symptômes toxiques, elle conserve assez longtemps un certain niveau, pour céder brusquement dans la toute dernière période de l'intoxication.

La circulation du système abdominal, comprenant celle des vaisseaux intestinaux, représente physiologiquement le déversoir normal, le réservoir de sûreté qui, par la voie du réflexe du nerf dépresseur, assure la conservation de l'équilibre constant de la tension artérielle.

C'est dans ce système très riche, très lâche et très variable dans sa capacité que se font les compensations qui assurent la conservation du niveau de la pression, malgré les états variables du cœur et des vaso-moteurs des autres régions.

Nous ne doutons pas, d'après leur rôle physiologique, de l'impressionnabilité beaucoup plus grande des vaso-moteurs et des vaisseaux intestinaux, impressionnabilité qui les rend plus sensibles aux effets vaso-dilatateurs des toxines et exagère, du côté de l'intestin, les phénomènes congestifs graves qui en sont la conséquence et que nous avons décrits.

Les recherches expérimentales de Charrin, Gley, Morat, Doyon, Courmont, Enriquez, Hallion, Artaud, Guinard nous ont assez nettement démontré l'influence directe que peuvent avoir les toxines microbiennes sur les vaso-moteurs ; le pouvoir vaso-dilatateur puissant de la toxine diphtérique et de la pneumobacilline est assez bien connu, pour que l'on soit autorisé à rechercher de ce côté la cause esssentielle des troubles circulatoires et des hémorragies obtenus à l'aide de ces toxines.

Nous voyons, dans ce qui se passe là, quelque chose de comparable à ce que l'on observe dans les empoisonnements par la ricine et par la colchicine, par exemple, empoisonnements qui se signalent par des troubles intestinaux importants, avec vomissements sanguinolents, fèces diarrhéiques puis sanguinolentes, quelle que soit la voie choisie pour l'administration.

En résumé, sans nier la possibilité d'une élimination des toxines par la voie intestinale, nous croyons que les phénomènes congestifs et les hémorragies graves que ces toxines déterminent sont la conséquence de leurs actions vaso-dilatatrices puissantes; celles-ci dépendant d'influences immédiates sur les centres nerveux vaso-moteurs de la moelle ou des ganglions périphériques.

Si à cela on ajoute la production possible de lésions portant sur la structure des parois capillaires, l'altération des éléments anatomiques ou de la composition chimique du sang, on a toutes les conditions voulues pour expliquer la pathogénie des hémorragies gastro-intestinales se montrant dans le cours des infections.

X. — PRODUCTION DES LÉSIONS TYPIQUES DU FOIE INFECTIEUX, PAR INJECTIONS VEINEUSES DE TOXINES PRIVÉES DE LEURS MICROBES GÉNÉRATEURS.

Dans la plupart des pyrexies, le foie subit des altérations remarquables qui ont été fort bien décrites par Hanot et Gastou et vulgarisées par eux sous le nom de « foie infectieux ».

Ces altérations peuvent être la conséquence d'actions microbiennes, ou de l'absorption intestinale des poisons qui se forment en quantité notable dans le tube digestif d'un typhique, d'un dysentérique, d'un cholérique ou d'un sujet atteint d'entérite infectieuse. Elles peuvent être aussi le fait d'une infection générale.

Gastou et Sevestre ont reconnu que dans l'entérite des jeunes enfants, une broncho-pneumonie, une rougeole préalable a ouvert le plus souvent la scène, et, par leurs recherches anatomiques, ils ont prouvé qu'une part de l'infection a dû se faire par l'artère hépatique, c'est-à-dire sous l'influence de l'infection générale.

D'autre part, il existe des infections hépatiques portant primitivement et exclusivement sur la cellule glandulaire et le tractus biliaire, sans passer par la voie intestinale (certains faits d'ictère catarrhal décrits par Kelsch, par exemple).

Enfin l'expérimentation nous a, elle aussi, prouvé cette indépendance des lésions du foie infectieux vis-à-vis de l'infection intestinale elle-même, et la possibilité de leur production, sans l'intervention des micro-organismes, par les toxines microbiennes seules, injectées dans une veine quelconque.

En effet, dans la plupart des expériences que nous avons décrites plus haut, expériences où nous avons comparativement injecté, dans le système périphérique et dans le foie, des toxines absolument privées de leurs microbes générateurs, nous avons reproduit indifféremment, dans les deux cas, les lésions typiques du foie infectieux avec ses taches blanches, ses granulations infectieuses, ses suffusions ecchymotiques, etc.

Les conclusions essentielles qui découlent de ces observations, c'est que les toxines injectées dans la circulation générale agissent sur le foie aussi bien que les toxines injectées dans la veine porte; qu'elles y déterminent les mêmes lésions et que ces lésions sont fonctions d'altérations histochimiques et non des réactions de la cellule glandulaire sous l'influence du traumatisme microbien.

Nous avons annoncé ce fait dans une communication à

la Société de biologie[1] simultanément avec MM. Courmont, Doyon et Paviot[2]. Dans notre communication, nous avons dit que si l'on injecte quelques cm. cubes de toxine stérilisée, provenant soit d'une culture de bacille de Löffler, soit d'une culture de *pneumobacillus liquefaciens bovis* d'Arloing, on peut voir se produire assez rapidement des altérations très accusées du foie. L'organe est très volumineux, fortement congestionné et présente par places des taches violacées, les unes faisant parfois saillie à la surface du parenchyme, les autres planes. Ailleurs ou à côté de ces taches foncées, on voit des taches blanches disséminées, de dimensions variables, parfois assez larges. Ces taches blanches, que l'on peut observer dans toutes les portions de la glande, prédominent cependant à la face convexe.

Dans d'autres points, le foie a un aspect pointilllé rappelant un peu le foie muscade, mais la partie foncée semble, à l'inverse de cette disposition anatomique classique, occuper la périphérie du lobule; la partie claire en marquant le centre.

Beaucoup des foies que nous avons ainsi observés, à la suite de l'injection de toxine dans la veine du chien, présentaient macroscopiquement les caractères extérieurs du foie infectieux de Hanot et rappelaient assez bien les figures représentées dans la thèse de Gastou[3].

Grâce à l'obligeant concours de MM. Paviot, Carougeau, et Duplan, nous avons pu avoir, plusieurs fois, des renseignements autorisés sur les détails histologiques de ces altérations hépatiques, qui peuvent se résumer dans l'exposé suivant :

Deux sortes de lésions prédominent habituellement : ce sont d'abord des phénomènes de congestion et ensuite des altérations des cellules hépatiques.

La congestion est plus marquée sous la capsule, mais elle existe néanmoins partout. Toutes les veines sont très dilatées,

1. Teissier et Guinard, Lésions expérimentales du foie réalisées chez les animaux par injections intra-veineuses de toxines microbiennes (*C. R. de la Société de biologie*, 27 juillet 1895, p. 612).
2. Courmont, Doyon et Paviot, Lésions hépatiques engendrées chez le chien par la toxine diphtérique (*C. R. de la Société de biologie*, 27 juillet 1895, p. 610).
3. Gastou, Le foie infectieux. *Thèse de Paris*, 1893.

gorgées de sang; tantôt la vaso-dilatation capillaire est plus marquée autour des espaces portes, tantôt elle est plus intense près de la veine centrale; il est plus rare de rencontrer des extravasations sanguines entre les cellules hépatiques, mais les hémorragies interstitielles ne font cependant pas défaut.

Les lésions du parenchyme et les altérations cellulaires semblent systématisées au voisinage de la veine sus-hépatique, dans les régions péri-sus-hépatiques. Au centre des lobules, les trabécules sont disloqués; les cellules, devenues inégales, sont dissociées et paraissent séparées par un exsudat granuleux. Elles ont, pour la plupart, perdu leurs noyaux qu'on peut voir libres souvent en grand nombre dans les préparations; elles sont vésiculeuses et atteintes de dégénérescence granulo-graisseuse.

Sur une coupe, correspondant à un point où existait une sorte de tumeur formant relief sur le parenchyme hépatique, MM. Paviot et Duplan nous ont signalé des altérations de même nature que celles qui viennent d'être décrites, mais bien plus accentuées encore.

Il existait une hémorragie sous-capsulaire très marquée et les capillaires intralobulaires, dilatés à l'excès, écrasaient les travées hépatiques. La dislocation des cellules et leur altération étaient aussi considérablement exagérées.

Ces lésions sont en grande partie celles qui ont été décrites également par Courmont, Doyon et Paviot.

Nous avons dit déjà que les effets de la diète et de l'inanition se signalent par la résistance habituellement plus grande des animaux aux effets fermentatifs des toxines; nous avons dit aussi que les lésions trouvées à la nécropsie des chiens inanitiés et empoisonnés par la toxine diphtérique, ou par la pneumobacilline, sont généralement moins graves que celles que l'on observe chez les chiens alimentés. Nous disons généralement et non toujours, car il nous est arrivé de trouver des lésions hépatiques très accusées chez des sujets à jeun, particulièrement dans les cas où la mort est survenue après une survie relativement prolongée.

Mais enfin, un fait est bien remarquable, c'est que, tandis

que chez les chiens en état normal d'alimentation les lésions hépatiques ne faisaient jamais défaut, chez les chiens à jeun elles pouvaient être moins graves ou même manquer parfois complètement, du moins au simple examen macroscopique. Aussi avons-nous poussé plus loin nos investigations et, avec la collaboration de M. Duplan, préparateur d'anatomie pathologique à la Faculté, avons-nous étudié les lésions histologiques du foie de plusieurs chiens en état d'abstinence et tués par la toxine diphtérique.

Par comparaison avec la description précédente, voici un exposé des altérations relevées sur des coupes faites dans un foie provenant d'un chien en état d'abstinence, auquel nous avons injecté une dose mortelle de toxine diphtérique.

Le tissu hépatique présente, dans son aspect général, une disposition normale. Autour des vaisseaux, dans les espaces de Kiernan, existe un développement très accentué de tissu conjonctif nettement fasciculé, sans cellules jeunes dans le tissu fibrillaire. C'est le type du tissu conjonctif adulte non inflammatoire.

Les vaisseaux sont normaux; les canalicules biliaires ont leur épithélium parfaitement conservé.

Les travées des lobules sont plus larges que normalement et disloquées en beaucoup de points, mais d'une façon légère. Les cellules présentent des altérations manifestes ; leur protoplasme est uniformément jaune; le noyau est mal coloré, invisible dans beaucoup d'éléments. Ces lésions rappellent la tuméfaction trouble. Pas de dilatation de la veine centrale du lobule, ni sclérose autour d'elle; les capillaires périhépatiques ne sont pas dilatés. Pas d'épaississement de la capsule ni de suffusion sanguine.

Il s'agit, en somme, d'une lésion à prédominance épithéliale, rappelant la tuméfaction trouble, avec légère dislocation des travées lobulaires.

Comme on peut le voir, dans ce cas-là, les altérations du foie étaient histologiquement très modérées; nous ajouterons que, macroscopiquement, l'organe était ou paraissait presque normal, on ne voyait ni congestion ni changement de couleur, ni points hémorragiques, pas plus d'ailleurs que des

taches blanches. Plusieurs fois, chez des sujets en état d'abstinence ou inanitiés, nous avions remarqué la même chose, mais nous avions dû nous limiter à des observations superficielles et nous regrettons maintenant de n'avoir pas en notre possession les études microscopiques de la plupart des foies qui se présentaient avec si peu de lésions, alors que ceux des sujets alimentés étaient si manifestement altérés.

Voici cependant une expérience où les lésions hépatiques produites par une injection veineuse de toxine diphtérique chez un sujet à jeun, bien que beaucoup plus graves que les précédentes, sont néanmoins assez inférieures à celles que présentait un animal témoin en état normal d'alimentation :

XLIX. — Expérience du 1er février 1897.

A. — Petite chienne, 10 kilog., à jeun depuis le 24 janvier. Injection de 1 cm. cube de toxine diphtérique dans une jugulaire, à 11 h. 40 du matin.

A partir de l'injection et pendant toute l'après-midi, cette bête est restée couchée, assez triste, mais n'a rien présenté d'anormal jusqu'à 5 heures du soir. Aux environs de 5 heures, elle a vomi une fois et à partir de ce moment elle s'est affaiblie beaucoup. Cependant, à 6 h. 1/2 elle est encore debout, dans une attitude assez physiologique; mais, toujours très triste. A 7 h. 1/4, elle est étendue en décubitus latéral et se tient à peine sur ses pattes. On la sacrifie par hémorragie, afin de la mettre dans les conditions du chien témoin qui a été saigné trois heures auparavant.

Autopsie. — A l'ouverture de la cavité abdominale et de l'intestin on ne relève rien de bien apparent; la muqueuse digestive est à peine rosée. Le foie a sa couleur normale; il est un peu pâle cependant, mais on ne voit ni congestion ni tache blanche. Quelques morceaux sont mis en durcissement et envoyés à M. Duplan, qui nous a remis la note suivante :

Examen histologique. — Dans les espaces de Kiernan, autour des vaisseaux, on voit un développement exagéré du tissu conjonctif et un assez grand nombre de noyaux vivement colorés. Il semble que l'inflammation ait intéressé ce tissu. Les travées des lobules sont notablement disloquées : à un faible grossissement l'aspect d'ensemble d'un lobule n'existe plus; les cellules, disposées sans ordre, forment un tissu uniforme dans toute la préparation. Le protoplasme cellulaire renferme un noyau assez coloré. Les parois des petits vaisseaux sont entourées de quelques cellules inflammatoires.

En somme, il y a prédominance de l'inflammation parenchymateuse

et dislocation très manifeste des travées, avec légère inflammation périvasculaire dans les espaces de Kiernan.

B. — Chien témoin, normalement alimenté, pesant 16 kilog. Injection intra-veineuse de toxine diphtérique, 16 cm. cubes, à 11 h. 20 du matin.

Rien d'apparent au moment de l'injection.

1 h. 25. L'animal est triste et vomit. Il reste debout la tête basse et s'intéresse peu à ce qui se passe autour de lui.

Le sujet a encore des efforts de vomissement assez pénibles à 1 h. 46, à 2 h. 22, à 2 h. 45, à 3 h. 05, à 3 h. 16 et à 3 h. 28.

Brusquement, autour de 4 heures, notre chien s'affaiblit énormément et à 4 h. 10 il tombe et reste étendu sur le sol, incapable de se tenir debout lorsqu'on cherche à le faire relever : s'il cherche à se déplacer il montre de l'incoordination motrice, des tremblements et par instants des mouvements cloniques très brusques. Le pouls est presque imperceptible.

Les crises se sont exagérées avec une rapidité et une intensité telles que, désirant étudier le sérum de ce chien, nous avons cru qu'il était opportun de le saigner. Les vaisseaux étaient à peine ouverts qu'une contraction tétanique généralisée d'une grande violence s'est montrée et peu de temps après le sujet mourait sans avoir perdu la totalité de son sang.

Mort à 4 h. 30.

Autopsie. — La muqueuse intestinale est un peu congestionnée en certains points; le foie est hypertrophié et présente des taches ecchymotiques nombreuses; il a tous les caractères typiques du foie infectieux et montre à sa surface des taches blanches abondantes et très variables comme dimensions. Ce foie a, comme le précédent, été soumis à l'examen microscopique et voici la note qui nous a été remise par M. Duplan.

Examen histologique. — Les espaces de Kiernan sont envahis par des cellules rondes, dont les unes ont un noyau vivement coloré, tandis que les autres ont un protoplasme granuleux complètement dégénéré. — Ces éléments forment une grosse ceinture autour des espaces portes et refoulent les lobules qu'ils envahissent en certains points, en formant des îlots de cellules rondes en plein tissu lobulaire.

Quelques lobules ont leurs éléments complètement disloqués et dégénérés; l'aspect normal n'existe plus du tout; on ne voit que des cellules accumulées en masses jaunes, isolées, entourées d'espaces clairs dans lesquels on aperçoit encore quelques granulations protoplasmiques provenant des cellules pigmentées.

Les altérations protoplasmiques sont beaucoup plus apparentes et beaucoup plus graves que dans le foie du sujet A; un grand nombre d'éléments cellulaires ont subi la dégénérescence granulo-graisseuse.

Les voies biliaires et les vaisseaux ont leur épithélium altéré avec desquamation; leur lumière contient de plus d'abondantes masses granuleuses.

En somme, il existe, dans ce foie, une inflammation très vive des espaces conjonctifs, inflammation s'accompagnant de la dislocation et de la nécrose des éléments lobulaires, avec lésions parenchymateuses, altération du protoplasme des cellules, qui ont subi la dégénérescence granulo-graisseuse.

On voit à l'évidence que chez l'animal à jeun, qui d'ailleurs a résisté davantage à l'intoxication diphtérique, les lésions du foie, macroscopiques et microscopiques, étaient loin d'avoir l'importance de celles que présentait le chien en état normal d'alimentation. C'est une particularité qui nous a semblé intéressante, car elle confirme les faits qui, démontrent que, dans certaines intoxications par poison microbien, les organismes à la diète ou inanitiés peuvent offrir plus de résistance que les organismes bien nourris.

XI. — MODIFICATIONS DE CERTAINS SYMPTOMES PRODUITS PAR LA PNEUMOBACILLINE A LA SUITE DE SON VIEILLISSEMENT.

Dans cette dernière partie de notre travail, nous serons forcément brefs, car les particularités que nous avons à faire connaître représentent plutôt des indications que des résultats définitifs.

Cependant ces particularités nous ont semblé avoir assez d'intérêt pour être signalées dès maintenant à l'attention des chercheurs et des médecins.

Nous n'avons pas la prétention de présenter comme une nouveauté le fait de l'atténuation de l'activité des toxines anciennement préparées ; on en a parlé déjà en maintes circonstances et ce n'est plus à redire ; mais avec la pneumobacilline de M. Arloing nous avons pu étudier certains détails qui nous permettent de dire que, par le vieillissement, la toxine ne s'était pas seulement atténuée mais avait acquis des propriétés physiologiques un peu différentes.

Voici dans quelles conditions nous l'avons constaté :

Le 1er juin 1895 nous avons ensemencé, avec une culture très active de *pneumobacillus liquefaciens bovis*, neuf litres de bouillon, divisés en plusieurs ballons.

Nos cultures nouvelles sont parfaitement venues et, dès le 13 juin suivant, nous avons prélevé sur un de nos ballons une certaine quantité de bouillon que nous avons stérilisé par la chaleur.

C'est la toxine dont nous nous sommes servis pour faire l'expé rience VI, inscrite à la date du même jour.

La lecture de cette expérience donne une idée de l'activité du produit, des symptômes et des lésions qu'il a déterminés. Les expériences VII, VIII, IX, dont la dernière porte la date du 12 juillet 1895, ont été faites avec la même toxine. Ainsi que la plupart d'entre celles que nous avons faites encore, avec d'autres cultures récentes, elles révèlent les troubles digestifs, les lésions inflammatoires graves, avec hémorragies intestinales, que produit généralement la pneumobacilline. Or, le 10 décembre suivant, soit *six mois* après sa préparation, nous obtenons avec notre toxine les résultats suivants :

Chien bien portant; injection de pneumobacilline dans la jugulaire, 1 cm. cube par kilog. Troubles très apparents au moment de l'injection. Pendant toute la journée l'animal est triste, mais il n'a vomi que deux fois, des matières fortement colorées par la bile; pas de diarrhée, pas de dysentérie.

Le *11 décembre*, le chien est trouvé couché dans le laboratoire ; il paraît très abattu, refuse de manger et ne peut pas se relever. Cet état persiste tout le jour.

Le *12 décembre*, le sujet est manifestement paralysé du train postérieur; quand on cherche à le faire relever, il se dresse sur ses pattes de devant, mais ses membres postérieurs restent inertes. Cependant la sensibilité n'est pas touchée; elle semble au contraire exagérée ; il y a une sorte d'hyperesthésie qui fait qu'au moindre contact l'animal pousse des cris de douleurs et se défend.

Cependant notre chien a repris un peu d'appétit et accepte une petite quantité de soupe. Cet état dure environ sept jours, au bout desquels un mieux s'annonce et se continue lentement et progressivement. Finalement, après avoir traîné quelque temps encore, ce chien s'est complètement rétabli.

Dans cette expérience nous voyons surtout que les troubles intestinaux habituels ont fait presque complètement défaut et ont été remplacés au contraire par des troubles nerveux très accusés.

Le 7 *janvier 1896* (expérience X), nous faisons avec la même toxine un essai dans lequel nous voyons mourir deux chiens injectés par la jugulaire, tandis qu'un troisième, injecté par la mésentérique, résiste, ce qui nous laisse supposer que le pouvoir fermentatif de notre toxine s'est modifié.

Le *28 avril 1896*, nous stérilisons par la chaleur une nouvelle provision de culture de pneumobacilline, prélevée sur nos ensemencements du 1er juin 1895, et nous faisons l'expérience XI. Nous constatons alors que, loin de s'atténuer autant que la toxine qui avait été chauffée et stérilisée en juin, celle qui a été conservée intacte a encore une activité assez notable, puisque le chien A a été tué, en 8 heures, avec une dose

de 1/2 cm. cube par kilog., et a montré les lésions congestives et hémorragiques intestinales ci-devant décrites.

En revanche, les chiens B et C ont résisté, l'un à 1/2 cm. cube, l'autre à 1/4 de cm. cube par kilog. L'observation du chien C est plus particulièrement intéressante, puisque nous y retrouvons les accidents nerveux produits le 10 décembre chez un chien qui avait reçu 1 cm. cube par kilog. de culture stérilisée en juin 1895.

Le 4 mai 1896, nous injectons 16 cm. cubes du produit stérilisé, et essayé le 28 avril, dans la jugulaire d'un chien de chasse pesant 16 kilog. Comme toujours nous observons des manifestations immédiates au moment de l'injection, manifestations qui se dissipent; mais, après 2 heures environ, les troubles secondaires apparaissent, s'annoncent par des vomissements bilieux répétés. L'animal est triste et, 3 h. 20 après, il a des défécations diarrhéiques avec ténesme.

L'expérience avait été commencée à 8 h. 1/2 du matin; à 3 heures après-midi, on note encore des vomissements de mucus coloré par la bile; le sujet est excessivement déprimé et se tient à peine debout. Le soir à 7 heures, l'état de faiblesse s'est accusé, mais on a pas encore noté d'évacuations sanguinolentes.

Le 5 mai au matin l'animal est trouvé mort dans sa loge.

Autopsie. — A l'ouverture du cadavre on voit couler un sang noir incoagulé; les intestins ne présentent rien extérieurement et à l'incision on constate que la muqueuse digestive est à peine rosée; par points cependant la congestion est assez intense, mais il n'y a pas d'hémorragie.

Le foie est gorgé de sang et présente quelques points blancs. Les vaisseaux craniens et rachidiens sont dilatés, gorgés de sang noir; la substance corticale montre à la coupe le piqueté hémorragique que nous avons vu déjà, dans d'autres nécropsies.

En somme, les lésions intestinales graves que produisait presque à tout coup notre toxine, quand elle était fraîche, sont presque nulles dans le cas présent.

Le 26 mai 1896, nous servant encore de la même toxine, nous en injectons 5 cm.c. 1/2 dans la jugulaire d'un chien loulou, pesant 11 kilog. Les manifestations primitives et secondaires ont été d'abord ce que nous les avons décrites chaque fois; cependant les vomissements n'ont pas duré bien longtemps et 3 heures environ après l'injection, l'animal, blotti dans un coin du laboratoire, paraissait dormir profondément et présentait seulement quelques tremblements généraux périodiques. Quand on cherchait à le faire mouvoir, il y consentait avec peine, restait debout, les poils hérissés, la queue basse et se recouchait de nouveau rapidement.

Le lendemain matin, on le trouve dans le même état, mais quand,

dans la soirée, on cherche à le faire relever, on ne peut parvenir à le maintenir sur ses pattes; son train postérieur surtout est très faible.

Le 28 mai, la paralysie est très nette mais, elle n'est pas accompagnée de l'hyperesthésie excessive que nous avons déjà vue chez d'autres chiens. La sensibilité semble bien exagérée, mais les contacts ne sont pas aussi douloureux que chez la chienne C, de l'expérience XI. Le 29 mai, le chien étant dans le même état, on le sacrifie par section du bulbe pour observer les lésions.

Autopsie. — Rien du côté de l'intestin; la muqueuse est absolument saine; le foie a quelques points blancs, mais il est généralement sain.

A l'ouverture des cavités encéphalo-médullaires, nous relevons, comme déjà nous l'avons vu bien souvent, une congestion des enveloppes et de la substance nerveuse. La moelle lombaire ne paraît pas plus malade que les autres régions.

En somme, dans cette expérience notre toxine nous a encore donné surtout des troubles nerveux, qui, probablement, se seraient dissipés comme ceux que nous avons produits déjà chez d'autres chiens; mais elle est encore remarquable par l'absence de toute lésion congestive des viscères digestifs.

11 janvier 1897. La pneumobacilline qui nous a servi dans les expériences précédentes est actuellement âgé de 19 mois. Avec elle nous faisons les essais suivants :

Chien de 12 kilog., reçoit dans la jugulaire 12 cm. cubes de pneumobacilline à 11 heures du matin. Immédiatement quelques troubles fugaces se montrent.

11 h. 40. Vomissements de matières biliaires, l'animal est triste.

1 h. 30. Vomissements de mucus chargé de matières biliaires.

1 h. 55. *Idem.* L'animal est très abattu; il a toutes les manifestations d'un grand affaiblissement.

4 heures. Notre chien étant en pleine phase d'intoxication aiguë, on le sacrifie par ouverture de la carotide; la pression était encore bonne.

Autopsie. — On ne relève pas la plus petite trace de congestion intestinale; la muqueuse est partout saine et le foie lui-même est peu malade

12 janvier. Dans une veine mésentérique d'un chien de 9 kilog., on injecte 9 cm. cubes de pneumobacilline. Pas de manifestations primitives apparentes. Pendant toute la journée, l'animal, simplement abattu, dort dans un coin du laboratoire et ne présente ni nausée, ni vomissements. Cependant, dans la soirée, 8 h. 1/2 environ après l'injection, il meurt brusquement sans excitations ni convulsions.

Autopsie. — La muqueuse intestinale est un peu congestionnée; en certains endroits on trouve des taches diffuses violacées, mais pas la moindre hémorragie. Le foie est tuméfié et montre quelques points blancs.

22 janvier. Chien de 18 kilog. Injection de pneumobacilline ancienne, dans la jugulaire, à 10 heures du matin. Troubles évidents au moment de l'injection.

10 h. 45. Efforts de vomissements répétés, annonçant les troubles secondaires de l'intoxication. A partir de ce moment, les symptômes toxiques se sont déroulés avec une grande rapidité; l'animal a perdu assez soudainement ses forces, car à 12 h. 1/2 on le trouvait étendu, épuisé, dans un état de faiblesse extrême, incapable de rester sur ses pattes. Il a vomi et a eu des défécations diarrhéiques.

A 1 h. 45 notre sujet a perdu conscience de ce qui se passe autour de lui : son cœur est accéléré et sa pression artérielle très basse, aussi ayant intérêt à ne pas le laisser mourir sans prendre de sang on lui ouvre la carotide. Il est mort sur la table avant d'avoir été complètement saigné.

Autopsie. — Congestion de tous les tissus; l'ouverture des vaisseaux donne issue à un sang noir, brillant incoagulé.

La muqueuse de l'intestin est rosée sur toute sa longueur, mais il n'y a pas d'hémorragie. Foie congestionné; quelques points blancs.

28 janvier 1897. Chien 19 kilog. Injection de 30 cm. cubes de pneumobacilline vieille dans la jugulaire.

Cet animal a présenté, au moment de l'injection, des troubles primitifs très accusés et très bruyants, qui se sont dissipés peu à peu complètement. Cette phase de calme a duré 1 h. 1/2 environ, après quoi sont survenus des vomissements répétés avec diarrhée, tristesse, abattement. Dans la soirée le chien est dans un état de prostration tel qu'on prévoit sa mort avant peu de temps.

Cependant, le 29 au matin on le retrouve vivant, mais toujours très malade. On lui injecte dans la jugulaire 25 cm. cubes de culture stérilisée le jour même, mais toujours ensemencée depuis 20 mois.

Après une heure d'intervalle, des nausées et des vomissements se sont montrés, et l'état général du sujet s'est rapidement aggravé. Dans la soirée la situation n'a pas changé, mais on saigne l'animal, désirant isoler son sérum sanguin pour une autre recherche.

Autopsie. — Si l'on tient compte de ce fait que, depuis la veille au matin, le chien dont il s'agit ici est très malade, pour avoir reçu 30 cm. cubes de pneumobacilline dans la jugulaire, on comprend qu'il est intéressant de constater que la muqueuse intestinale était parfaitement saine; pas de congestion, pas de lésions inflammatoires, pas d'hémorragie. Le foie seul était un peu malade.

29 janvier 1897. Chien de chasse, jeune et très vigoureux, 16 kilog. Injection, dans la jugulaire, de 22 cm. cubes de pneumobacilline vieille, mais récemment stérilisée.

Troubles primitifs très accusés, mais assez fugaces.

1 heure après, tristesse, nausées, vomissements et défécations.

L'animal est injecté depuis 10 heures du matin; à 3 heures il est très malade, triste et incapable de rester longtemps debout. Quand on le relève il titube comme un ivrogne et retombe lourdement. Les vomissements et les défécations se continuent pendant toute la soirée.

A 4 h. 1/2 les selles sont sanguinolentes; le chien est à la dernière période de l'intoxication.

A 5 heures, il est sur le flanc et doit mourir à bref délai. Voulant essayer son sérum, on lui ouvre la carotide; le sang coule sans impulsion, comme s'il s'échappait d'une veine.

Autopsie. — A l'ouverture de l'abdomen, on est frappé par la congestion extraordinaire du foie: cet organe est gorgé de sang et son lobe gauche entier est d'un noir d'encre. La muqueuse de l'intestin grêle est rouge, épaisse; par points la congestion est violente, mais il n'y a pas de sang extravasé ou de liquide sanguinolent, comme dans nos essais avec les toxines récemment préparées.

En résumé, les essais précédents, faits à des époques diverses, avec une culture très active de pneumobacille, conservée pendant 20 mois, ont complété des constatations que nous avions déjà faites avec d'autres cultures et nous ont montré que, par le vieillissement, cette toxine subit, dans ses propriétés, certaines modifications assez notables.

Son activité s'atténue, mais suivant un rapport difficile à déterminer et dans des proportions très modérées. Il est intéressant de noter que les cultures conservées sans stérilisation préalable se sont mieux conservées que celles que l'on avait soumises à l'action de la chaleur.

Les modifications les plus appréciables portent sur la nature des effets que détermine la pneumobacilline fraîche. Par le vieillissement, notre toxine a perdu en grande partie le pouvoir congestif puissant qu'elle manifestait au début, du côté du tube digestif; certains animaux ne présentaient pas de lésions de la muqueuse intestinale, d'autres n'avaient que des congestions modérées, et les plus gravement atteints n'ont pas présenté, ou très exceptionnellement, les hémorragies gastro-intestinales graves qui ne manquaient jamais chez les sujets empoisonnés par la toxine fraîche.

En revanche, les chiens étaient plus rapidement affaiblis, déprimés; les influences nerveuses centrales paraissaient exa-

gérées et, dans 3 essais signalés par la survie prolongée des sujets, nous avons vu apparaître des symptômes paralytiques moteurs, surtout dans le train postérieur, avec hyperesthésie et exagération de la sensibilité au contact.

Les affinités électives de la pneumobacilline semblent donc changer avec l'âge, au point de modifier assez profondément les symptômes et les lésions qu'elle détermine chez le chien.

Ces notions pourront peut-être apporter quelques éclaircissements à l'interprétation pathogénique de certaines névroses post-infectieuses.

CONCLUSIONS

I. — Il est depuis longtemps connu que les diverses cultures, fournies par un même microbe, ne sont pas également riches en produits solubles et présentent, de ce chef, des différences d'activité et des modalités d'action considérables.

Pour des causes multiples, dont la plupart sont mal déterminées, ces produits solubles eux-mêmes peuvent être très variables dans leurs qualités et dans leurs effets; de telle sorte que, dans des recherches spéciales avec ces agents, on doit s'attendre à des variations, portant non seulement sur les doses nécessaires pour produire les troubles habituels, mais sur les actions physiologiques et toxiques qu'ils déterminent.

C'est ce que la comparaison de l'ensemble de nos expériences permet de vérifier encore.

Dans certaines conditions, quelques résultats généraux ont pu changer, sans qu'il soit possible de s'en prendre à autre chose qu'à la toxine.

On comprend alors la nécessité qu'il y avait pour nous d'opérer toujours dans les mêmes conditions, avec, chaque fois, un animal témoin.

II. — Le rôle physiologique du foie, déjà si complexe, prend un intérêt particulier dans la production des effets toxiques des poisons microbiens.

Comme à l'égard de beaucoup d'autres substances, la glande hépatique a, vis-à-vis des toxines microbiennes, le rôle rétentif qui lui est depuis longtemps reconnu et qui, dans beaucoup de circonstances, en fait un organe de protection remarquable.

Mais une notion nouvelle ressort cependant des expériences que nous avons faites. — Les effets de certaines toxines microbiennes ont une marche plus rapide et sont plus graves, lorsque, au lieu d'injecter ces toxines par une veine périphérique, on les introduit par une veine appartenant au système porte.

La *pneumobacilline* de M. Arloing, la *toxine diphtérique* et la *malléine* se sont ainsi comportées *chez le chien*, et, dans plusieurs expériences, particulièrement avec la malléine, nous avons vu mourir les animaux injectés par une veine mésentérique, tandis que les témoins, injectés par une jugulaire, résistaient à l'empoisonnement et se rétablissaient après avoir été plus ou moins gravement malades.

Par conséquent, certains poisons microbiens, retenus et emmagasinés dans la glande hépatique, au lieu d'être détruits ou lancés à petites doses dans la circulation, peuvent être transformés ou devenir la cause immédiate de la production de substances nouvelles, à activité excessive et rapidement mortelle.

Alors, *tout en conservant son pouvoir rétentif*, le foie, loin d'être un organe de protection, devient un foyer dangereux pour le sujet.

L'emploi de la pneumobacilline, qui produit des effets primitifs au moment de l'injection et des effets secondaires, après une phase d'incubation de durée variable, nous a permis d'apprécier, graphiquement et comparativement, le retard que le foie, interposé sur la voie d'introduction, apporte à la diffusion des poisons microbiens. Nous avons ainsi démontré que, *même dans les circonstances où il aggrave les effets de la toxine*, cet organe ne perd pas son pouvoir rétentif bien connu.

III. — Relativement à l'influence aggravante, nous croyons que cette façon du foie de se comporter à l'égard

de certaines toxines n'est pas applicable à tous les poisons microbiens et ne s'observe pas, avec les mêmes modalités, chez toutes les espèces animales. — Chez le lapin notamment, elle ne se présente pas comme chez le chien; l'organisme de cet animal a une façon spéciale de réagir qui se traduit encore par la manière dont il se comporte vis-à-vis de la pneumobacilline. Les symptômes primitifs de ce poison, si nets et si faciles à observer chez le chien, sont à peine perceptibles ou manquent complètement chez le lapin.

IV. — En tenant compte de la nature et du mode d'action des toxines dont nous nous sommes servis, nous adopterons, jusqu'à nouvel ordre, l'hypothèse suivante, pour expliquer l'aggravation des effets de ces toxines par leur passage dans le foie : nous pensons que ces toxines, arrivant dans un organe qui, physiologiquement, représente un foyer actif d'élaboration chimique, provoquent plus rapidement et en plus grande quantité la formation des poisons qui causent l'auto-intoxication.

V. — Nos expériences nous ont appris que la proportion de glycogène diminue, considérablement et toujours, dans le foie des lapins empoisonnés par la pneumobacilline et la toxine diphtérique; mais cette diminution, constatée vers la fin de l'intoxication, est très irrégulière, aussi bien après introduction de la toxine dans une veine mésentérique que dans une veine auriculaire. On ne peut donc pas établir de relation entre ce phénomène et la voie choisie pour l'introduction du poison.

VI. — L'abstinence et l'inanition ont une influence considérable sur la marche et la gravité des effets expérimentaux, produits par la pneumobacilline et la toxine diphtérique, quelle que soit la voie choisie pour l'injection.

Chez les chiens à jeun ou inanitiés, les manifestations apparaissent plus tard que chez les sujets en état normal d'alimentation, et, quand ils meurent, les lésions observées à l'autopsie sont aussi moins graves que chez ces derniers.

L'influence de la diète paraît d'autant plus appréciable que celle-ci a été plus sévère et plus prolongée, et quand un animal, à jeun depuis plusieurs jours, est sous l'influence immédiate d'une injection de toxine microbienne, il est rapidement rendu malade par une administration de substances nutritives (aliments, lait, glucose ou peptones).

Cette résistance plus grande des organismes en état d'abstinence ou d'inanition, aux effets de certaines toxines microbiennes, doit provenir d'abord de ce que, mieux que les autres, ils sont aptes à les détruire partiellement, ensuite, de ce qu'ils manquent des matériaux sur lesquels ces toxines doivent agir, pour produire des phénomènes d'auto-intoxication.

Relativement à l'importance *pratique* de ces résultats expérimentaux, nous faisons toutes réserves ; mais nous ne devons pas oublier que, *cliniquement*, la grande utilité de la diète a été longtemps et souvent reconnue.

VII. — La pathogénie de certaines hémorragies gastro-intestinales étant encore obscure, nous avons apporté notre contribution à la démonstration d'un fait déjà invoqué, à savoir : la possibilité de leur production rapide par des toxines microbiennes parfaitement stérilisées.

Nous avons constaté que la pneumobacilline, *fraîchement préparée*, est un congestif puissant, qui détermine, du côté de l'intestin, des lésions graves avec hémorragies rapides et abondantes. Ces lésions et ces hémorragies nous paraissent être la conséquence de son action vaso-dilatatrice énergique, certaine et expérimentalement prouvée, dépendant elle-même d'influences immédiates sur les centres nerveux vaso-moteurs de la moelle ou des ganglions périphériques.

Enfin, des modifications de structure de la paroi des capillaires et des altérations anatomiques et chimiques du sang peuvent aussi ajouter leurs effets aux précédentes actions.

VIII. — Simultanément avec Courmont, Doyon et Paviot, nous avons démontré que la production de ce que Gastou et Hanot appellent le « foie infectieux » ne doit pas

être seulement recherchée dans des actions microbiennes directes.

A la suite de nos études expérimentales sur la pneumobacilline et la toxine diphtérique, nous avons conclu que les lésions du foie infectieux peuvent être la conséquence d'une *intoxication générale* de l'organisme, étrangère à toute action microbienne. On peut les reproduire, en effet, par l'injection, dans n'importe quelle veine, de toxines absolument privées de tout germe vivant. C'est ce qui nous a fait dire déjà que l'expression de « foie toxique » conviendrait peut-être mieux que celle de « foie infectieux ».

IX. — Enfin, nous avons constaté, avec la pneumobacilline, que, par le vieillissement, non seulement les poisons microbiens s'atténuent mais *qu'ils acquièrent des affinités électives différentes*, qui changent la nature des manifestations toxiques qu'ils produisent, quand ils sont préparés depuis peu.

III

SUR UN CAS DE TUMEUR ÉPITHÉLIALE

DUE A LA BILHARZIA HÆMATOBIA

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE DU CANCER

PAR MM.

J. ALBARRAN et **LÉON BERNARD**

PLANCHE XI

Nous avons eu la bonne fortune, grâce à l'obligeance du Dr Tsamis (du Caire), d'étudier les organes urinaires d'un malade mort de bilharziose en Égypte.

On sait que cette maladie est provoquée par la présence dans l'organisme d'un parasite animal, la *bilharzia hæmatobia*, découvert par Bilharz. C'est un ver trématode du genre Distomum; mais comme il est le seul distome qui ne soit pas hermaphrodite, Cobbold a voulu créer pour lui un genre zoologique spécial sous le nom de bilharzia hæmatobia, pour rappeler le nom du savant qui a décrit en même temps et le parasite et l'affection grave qu'il détermine. Nous ne nous occuperons pas ici de l'histoire naturelle de cet animal, que l'on trouvera parfaitement exposée dans les excellentes monographies, que lui a consacrées M. Raph. Blanchard [1]; mais nous rappellerons en quelques lignes les troubles que détermine son séjour dans le corps humain. L'animal adulte vit dans les vaisseaux sanguins; on le trouve principalement dans la veine porte et ses branches, dans la veine rénale et

1. R. BLANCHARD, *Tr. de zoologie médicale*, t. I, Paris, 1889; — *Tr. de pathologie générale* de Bouchard, t. II, 1895.

LAVERAN et BLANCHARD, Les Hématozoaires de l'homme et des animaux, Paris, 1895.

dans les plexus veineux de la vessie et du rectum; c'est dans ces vaisseaux qu'il pond ses œufs, qui sont charriés dans la circulation en amas nombreux; ces œufs ont une forme ovale; ils sont enveloppés d'une coque lisse, munie à l'un des pôles ou latéralement d'un éperon effilé, qui joue un rôle important dans la genèse des lésions, qui constituent la bilharziose. En effet, accumulés et pressés par la *vis a tergo* contre l'épaisseur des veines, les œufs finissent par les perforer; il résulte de cette effraction l'hémorrhagie, symptôme capital du début de la maladie, et la pénétration des œufs dans les parois des organes atteints. Ceux-ci sont le plus souvent la vessie et le rectum (veines vésicales et hémorrhoïdales): il s'ensuit que l'hématurie est le signe le plus communément observé, et que le terme d'hématurie d'Égypte a pu être considéré comme synonyme de bilharziose. Cependant les auteurs qui ont étudié en Égypte après les premiers observateurs de la maladie (Bilharz, Reyer, Griesinger) ont bien montré que les œufs pouvaient se répandre dans d'autres organes, et y déterminer des lésions comparables à celles de la vessie et du rectum : c'est ainsi qu'on a décrit des altérations de la prostate, des reins, du foie, des ganglions mésentériques, du vagin et du col de l'utérus (Sonsino [1], Ruault [2], Zancarol [3], Damaschino [4], Chevreau et De Chazal) [5]. Les lésions communément observées dans les voies urinaires sont les suivantes : les parois de la vessie sont extrêmement hypertrophiées; cette hypertrophie porte sur la muqueuse, la sous-muqueuse, où les œufs abondent dans les mailles du tissu conjonctif et dans les vaisseaux, enfin sur la couche musculaire. Cet épaississement considérable des parois vésicales rétrécit parallèlement le calibre de cet organe, au

1. Sonsino, La Bilharzia Hæmatobia et son rôle pathologique en Égypte (*Arch. gén. méd.*, 1876, I, p. 652).
2. Ruault, Lésions causées par la présence des embryons de Bilharzia Hæmatobia dans la vessie, la prostate, le rectum, les ganglions mésentériques, le rein et le foie (*Bull. Soc. anat.*, mars 1885).
3. Zancarol, Contribution à l'étude du Distomum Hæmatobium (*Soc. méd. Hôp.*, 1884).
4. Damaschino, *Soc. méd. des hôp.*, 1882.
5. Chevreau et De Chazal, Étude sur la Bilharzia Hæmatobia à l'île Maurice (*Bull. Soc. méd. de l'île Maurice*, juin 1890).

point quelquefois que « sa cavité peut à peine contenir une grosse noix » (Blanchard).

La vessie ainsi altérée est exposée aux infections secondaires, qui s'emparent de l'appareil urinaire, et y provoquent la pyélonéphrite ascendante (Zancarol) [1]. Arrivée à ce degré, la maladie est d'autant plus sérieuse qu'elle se complique de lésions analogues, siégeant dans d'autres organes, et l'on comprend que la mort vienne rapidement terminer son cours.

Nous avons cru bon de retracer rapidement le tableau habituel des lésions dues au parasitime de cet entozoaire, car celles que nous avons eu l'occasion d'observer sont différentes, et, comme on va le voir, d'un intérêt général plus puissant que les précédentes :

La vessie présente une cavité extrêmement rétrécie, et parsemée de larges saillies mamelonnées, qui, en s'agglomérant au niveau du bas-fond, forment là une véritable tumeur. Dans leur ensemble, les parois vésicales sont très épaissies, de 2 à 4 centimètres suivant les endroits. A cet épaississement participent la couche périvésicale sous forme de *péricystite fibro-adipeuse*, la couche musculaire, qui par elle-même ne paraît pas plus développée et surtout la muqueuse avec les bourgeons saillants que nous avons signalés. Les deux uretères s'ouvrent dans la vessie par des orifices qu'on ne peut pas distinguer, cachés qu'ils sont par les bourgeons de la muqueuse. En introduisant, par le cathétérisme rétrograde, une sonde cannelée de l'uretère dans la vessie, on constate que ces orifices ne sont pas élargis et que le trajet intrapariétal des conduits se laisse pénétrer très difficilement. La pièce ayant séjourné longtemps dans l'alcool, il nous est impossible de dire s'il y a ou non des ulcérations, mais cela nous paraît probable.

Au-dessus de la vessie, jusqu'au bassinet très dilaté lui-même, les uretères présentent les lésions de l'uretérite avec dilatation (largeur considérable du conduit, épaississement des parois, formations valvulaires multiples).

Les reins présentent le type des rétentions rénales chroniques : la paroi du bassinet, très dilaté, est épaissie, et sa surface muqueuse est rugueuse, d'un aspect chagriné ; de même les calices, dont la cavité s'est élargie aux dépens de la substance rénale. Au fond des calices dilatés, la saillie des papilles est remplacée par un méplat ou même par une cavité. La substance rénale elle-même présente une épaisseur très

1. Zancarol, Des altérations occasionnées par le Distoma Hæmatobium dans les voies urinaires et dans le gros intestin (*Soc. méd. Hôp.*, Paris, 1882).

variable suivant les endroits, de 2 millimètres par places, tandis qu'en d'autres points, surtout au niveau du bord convexe du rein, elle atteint 2 centimètres.

Examen histologique. — 1° *Vessie*. — Dans toutes les coupes que nous avons pratiquées on remarque un épaississement très considérable de la couche sous-muqueuse et une abondante prolifération de l'épithélium vésical. Dans la sous-muqueuse, contenus dans l'intérieur des vaisseaux ou répandus sans ordre dans le tissu conjonctif, formant parfois des amas considérables visibles même à l'œil nu, on constate la présence d'un grand nombre d'œufs de *bilharzia hæmatobia*, dont quelques-uns présentent nettement l'éperon terminal. Dans les points où la prolifération épithéliale n'est pas très abondante (fig. 1) on voit le tissu conjonctif de la muqueuse se soulever en forme de fines papilles recouvertes par plusieurs assises de cellules épithéliales. Dans l'axe conjonctif de ces papilles on peut suivre souvent assez loin l'infiltration des œufs. Les cellules épithéliales qui reposent directement sur le tissu conjonctit sont allongées, tandis que dans les couches superficielles ces mêmes cellules prennent nettement le type pavimenteux. Comme l'axe de certaines papilles est très mince, il arrive que les œufs qui y sont contenus viennent se mettre en contact presque direct avec l'épithélium et que sur certaines coupes on pourrait penser tout d'abord que les œufs se trouvent en réalité en plein tissu épithélial. Mais une étude attentive montre que dans aucun point les œufs de bilharzia ne franchissent les limites du tissu conjonctif. Toutefois la distribution des œufs commande exactement celle de la prolifération épithéliale.

Ce développement papillaire et les nombreuses couches d'épithélium qui revêtent les saillies du tissu conjonctif donnent à la préparation un aspect analogue à celui de certains papillomes vésicaux ou encore à celui des formations papillaires que l'on observe dans les leucoplasies vésicales.

Lorsque la coupe porte sur les portions de la vessie dans lesquelles on constate à l'œil nu la formation d'une véritable tumeur, le microscope nous montre que la prolifération épithéliale va beaucoup plus loin, que de véritables bourgeons épithéliaux s'enfoncent dans le tissu conjonctif sous-jacent et la coupe montre une image absolument analogue à celle des épithéliomas de la vessie (fig. 2) : mêmes bourgeons épithéliaux formés de cellules pavimenteuses à contours indistincts; mêmes cloisons conjonctives très minces, séparant les uns des autres les lobes épithéliaux; par places même, des bourgeons épithéliaux s'enfoncent profondément dans l'épaisseur de la paroi vésicale et quelques-uns pénètrent jusque dans le sein de la couche musculaire.

Ces bourgeons épithéliaux qui pénètrent profondément dans l'épaisseur des parois vésicales caractérisent bien la prolifération néoplasique. Quelques-unes de ces masses épithéliales profondes aboutissent à la formation de petits kystes (fig. 3) dont on peut très bien suivre la genèse

depuis le bourgeon cellulaire plein jusqu'à la destruction par dégénérescence des cellules centrales et la formation de la cavité kystique. Lorsque le kyste est formé on voit que sa paroi est constituée par un épithélium qui tend à reprendre le type vésical, et que son contenu est un amas granuleux informe dans lequel on ne distingue plus que des débris cellulaires. Nous insistons sur l'envahissement de la couche musculaire de la vessie par l'épithélium proliféré : dans notre tumeur (fig. 4) comme dans les cancers ordinaires de la vessie nous observons le type le plus net de l'infiltration larvée de la couche musculaire et nous voyons l'épithélioma pousser des prolongements qui s'insinuent entre les faisceaux de fibres lisses plus ou moins dégénérées.

Dans la couche musculaire on constate en outre des lésions de sclérose plus ou moins avancée suivant les points et par places des amas ou des infiltrations de cellules embryonnaires qui paraissent être dus à une infection secondaire. En dehors de la couche musculaire on constate dans le tissu cellulaire périvésical les lésions banales de la péricystite scléro-adipeuse. Les colorations bactériologiques ont montré des amas de coques répandus dans la sous-muqueuse et pénétrant dans les travées conjonctives de la muqueuse et de la musculeuse.

2° Au niveau de l'*uretère* et du *bassinet*, on ne trouve plus d'œufs de bilharzia et on ne trouve plus également les remarquables proliférations épithéliales décrites dans la vessie. Dans ces régions la couche épithéliale est à peine épaissie; la muqueuse et la sous-muqueuse, infiltrées d'éléments embryonnaires, sont confondues et ne montrent pas trace de prolifération papillaire. Il s'agit en somme de lésions banales d'uretéro-pyélite ascendante, comme on les observe dans les vieilles infections urinaires.

3° Le *rein* présente les lésions ordinaires de la pyélo-néphrite par rétention rénale septique. Ici non plus on ne trouve nulle part d'œufs de bilharzia et il s'agit d'une simple lésion d'infection secondaire. Pas de microbes dans les coupes colorées à la thionine et par le procédé de Weigert.

Si nous essayons d'interpréter ce cas, il nous semble qu'il est nécessaire de faire le départ de ce qui appartient en propre à la bilharziose et de ce qui relève de l'infection urinaire banale surajoutée.

Nous n'avons pas besoin de beaucoup insister pour déterminer ce qui revient dans nos pièces à l'infection urinaire banale. L'infection vésicale est démontrée par les amas de cellules embryonnaires, véritables petits abcès, qu'on trouve dans l'épaisseur des parois vésicales et par les lésions de péricystite que nous avons décrites; elle l'est encore par les

micro-organismes que nous ont décelés les colorations spéciales. Le rétrécissement de la cavité vésicale et des orifices uretéraux nous explique la rétention d'urine dans les voies supérieures et les lésions infectieuses des uretères, du bassinet et du rein (pyélonéphrite ascendante). D'ailleurs, nous laisserons de côté ces lésions secondaires, qui n'ont pas grand intérêt dans l'espèce, et nous voulons seulement insister sur les lésions d'origine parasitaire.

Nous pensons que notre observation démontre l'existence d'une prolifération épithéliale ayant abouti à la formation d'un véritable épithélioma, et que cette tumeur est due à la présence des œufs de bilharzia.

La prolifération formative épithéliale n'est pas discutable et on peut la voir plus ou moins développée dans toutes les coupes qui comprennent une portion de la muqueuse: on la suit dans les papilles, dans les kystes, dans l'épithélioma. Dans les kystes, la néoformation épithéliale tend à prendre la forme typique de revêtement; dans les formations papillaires elle ressemble à s'y méprendre à ce qu'on voit dans les papillomes vésicaux; enfin, dans la tumeur principale elle revêt le type d'un épithélioma lobulé. Dans ces derniers points la prolifération est atypique; elle forme une masse qui fait saillie dans la cavité de la vessie, qui envahit la sous-muqueuse et la tunique musculaire dans laquelle on trouve, loin du foyer principal, les fins bourgeons de l'infiltration larvée.

Nous pensons que cette prolifération épithéliale, papillaire, kystique ou épithéliomateuse est due à la présence des œufs de bilharzia. Nous ferons remarquer tout d'abord qu'il existe un rapport étroit entre la prolifération de l'épithélium et la présence des œufs; c'est ainsi que dans les uretères, dans les bassinets, où il n'existe pas de néoformation épithéliale, on ne trouve pas d'œufs, tandis que la sous-muqueuse vésicale en est farcie.

Si nous n'établissions pas de rapport de cause à effet entre le parasite et la prolifération épithéliale, il nous faudrait admettre ou bien qu'il s'agit d'un néoplasme banal coexistant avec la bilharziose, ou bien encore d'une cystite

dont la présence pourrait expliquer la prolifération épithéliale.

Qu'il ne s'agit pas d'un néoplasme banal, cela nous est démontré par ce seul fait que la prolifération épithéliale est totale, qu'elle existe dans toute l'étendue de la muqueuse vésicale, prenant un plus grand développement en certains endroits : partout elle présente une structure papillomateuse, dans certains points seulement la structure d'un véritable épithélioma. Or ce n'est pas ainsi que se comportent les tumeurs ordinaires de la vessie.

Nous noterons en outre que cet épithélioma diffère des tumeurs vésicales analogues par la présence des kystes que nous avons décrits et que nous n'avons jamais rencontrés dans nos très nombreuses préparations d'épithéliomas vésicaux. L'hypothèse de la coexistence d'une tumeur vésicale ordinaire avec la bilharziose perd encore de sa valeur par les exemples de néoplasmes bilharziens décrits par d'autres auteurs et que nous étudierons bientôt.

Les lésions de certaines cystites chroniques, comme l'un de nous l'a démontré, peuvent bien déterminer des proliférations épithéliales ; mais dans aucun cas elles ne sont aussi abondantes, aussi nettement atypiques que dans la pièce que nous étudions : ici la prolifération ne s'étend pas seulement en surface, mais bien dans la profondeur, elle envahit et détruit la couche musculaire elle-même.

L'étude de nos pièces nous ayant conduit à penser qu'un véritable épithélioma peut être engendré par la bilharzia hæmatobia, nous avons cherché dans différentes publications des observations plus ou moins analogues à la nôtre. Nous en avons trouvé plusieurs qu'il nous paraît intéressant de résumer.

Les premiers travaux sur la bilharziose ne font pas mention de tumeurs. Dans l'important mémoire de Sonsino[1] nous trouvons notée la présence de végétations polypiformes dans la vessie et dans le rectum, mais la description de l'auteur ne nous renseigne pas sur la structure histologique

1. Sonsino, La Bilharzia Hæmatobia et son rôle pathologique en Égypte (*Arch. gén. méd.*, 1876, I, p. 652).

de ces polypes. Couénon[1] parle, d'après Méhu, de nodules et de condylomes développés dans la vessie sous l'influence de l'infection bilharzienne; mais ce sont là des descriptions bien insuffisantes. En 1882, Zancarol[2] et Damaschino présentent à la Société médicale des hôpitaux de Paris des pièces provenant d'individus morts de bilharziose à Alexandrie; ce sont les voies urinaires de l'un et la partie inférieure du côlon descendant, l'S iliaque et une partie du rectum de l'autre. Les premières n'offrent rien d'intéressant au point de vue qui nous occupe ici; il n'en est pas de même des secondes, que Damaschino, qui les a étudiées, décrit ainsi :

La surface muqueuse est littéralement hérissée d'une foule de saillies mamelonnées, rapprochées les unes des autres, qui donnent à l'organe une apparence tout à fait caractéristique. Ces saillies, très volumineuses pour la plupart, ont l'aspect d'appendices polypiformes, dont la longueur atteint et dépasse parfois un centimètre à un centimètre et quart. Le point d'implantation est en général évasé; mais vers le milieu de l'excroissance, on rencontre fréquemment une sorte d'étranglement, de telle sorte que l'extrémité libre, renflée en massue, mesure environ 6 à 8 millimètres de large, à peu près comme la base de la production morbide. La surface de ces mamelons semble légèrement villeuse, et, dans certains points, notamment lorsque les saillies sont de dimensions moyennes, elle paraît, surtout à la loupe, comme criblée de petits orifices; çà et là existent aussi quelques rares excroissances de très petit volume, disséminées sur toute l'étendue de l'intestin... La muqueuse intestinale dans l'intervalle de ces productions morbides est tantôt d'aspect à peu près normal, tantôt au contraire lisse et comme vernissée; sur cette pièce qui a longtemps séjourné dans l'alcool, on peut se convaincre par un simple examen à l'œil nu, qu'il a dû exister sur ces derniers points une perte de substance avec ulcération guérie et remplacée par une cicatrice...

Pour se rendre un compte exact des altérations anatomiques, il est nécessaire de pratiquer au niveau des saillies polypiformes de larges coupes comprenant toute la muqueuse avoisinante et les diverses tuniques du gros intestin. Il est alors facile de constater que les œufs du distome occupent principalement l'épaisseur de la sous-muqueuse dans l'intérieur de laquelle ils constituent des amas considérables, visibles à l'œil nu; les amas se montrent sous l'apparence de traînées miroitantes, lorsqu'on examine les coupes à la lumière oblique. Ces traînées

1. Couénon, Sur le parasitisme vésical (thèse de Paris, 1881).
2. Zancarol, Des altérations occasionnées par le Distoma Hæmatobium dans les voies urinaires et dans le gros intestin (*Soc. méd. Hôp.*, 1882).

mesurent jusqu'à un millimètre et quart d'épaisseur et se prolongent au milieu même des excroissances morbides. On rencontre, en outre, disséminés dans la muqueuse elle-même, entre les glandes tubuleuses ou plus rarement dans leur cavité, un certain nombre d'œufs.

L'examen histologique fournit des notions importantes sur la constitution des productions polypiformes et des lésions du côlon lui-même. Sur les larges préparations comprenant une ou deux saillies morbides et les portions attenantes des tuniques intestinales, on peut voir même à l'œil nu que la muqueuse, partout épaissie, constitue en grande partie les excroissances pathologiques, auxquelles elle forme une sorte de gaine dans l'intérieur de laquelle pénètre une mince couche de tissu sous-muqueux : cette disposition est tout à fait analogue à celle des villosités de l'intestin grêle. Le point le plus remarquable est, sans contredit, le développement excessif des glandes en tube. Ces glandes qui, à l'état normal, ont une largeur moyenne d'un demi-millimètre, atteignent, à la surface des productions morbides, 2, 3 millimètres et jusqu'à 3 millimètres et demi de longueur; quant à leur diamètre transversal, il mesure jusqu'à 0 mm. 06 et même 0 mm. 08, de telle sorte que l'on peut apercevoir, même à l'œil nu, les tubes glandulaires, qui, sur les coupes longitudinales, affectent une disposition radiée très remarquable; sur les coupes transversales, les tubes sont disposés à la façon des rayons d'une roue, dont la sous-muqueuse constituerait le moyeu.

Si nous examinons maintenant la muqueuse située dans l'intervalle des productions polypiformes, nous y trouvons des altérations qui sont, je dois le dire immédiatement, celles de la dysenterie chronique; ici, large perte de substance comprenant la totalité de la couche glandulaire; là, développement de petits kystes à contenu muqueux et tapissés plus ou moins complètement d'un épithélium caliciforme; à côté, muqueuse fort épaissie avec glandes en tube très développées, identiques à celles des saillies polypiformes, mais de dimensions beaucoup moindres. Toutes les tuniques intestinales présentent des traces non douteuses d'un processus phlegmasique à évolution lente. La sous-muqueuse, indépendamment des œufs de distome dont elle est en quelque sorte criblée, est très augmentée d'épaisseur et partout infiltrée d'une grande quantité de petites cellules rondes. Je n'ai rencontré aucun œuf dans les nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques dont la lumière était visible sur les coupes longitudinales ou transversales et qui cependant n'étaient pas vidés de leur contenu.

Les couches musculaires elles-mêmes sont notamment développées et mesurent jusqu'à 3 millimètre et 3 millimètres et demi d'épaisseur, dimension trois fois plus considérable que celles que j'ai pu constater sur un intestin normal [1].

1. DAMASCHINO, Des altérations produites par le Distoma Hæmatobium dans le gros intestin et dans les voies urinaires (*Mém. Soc. médic. Hôp.*, 1882).

Telle est l'observation de Zancarol et Damaschino; ce dernier auteur la fait suivre de réflexions que nous tenons également à citer : « En résumé, dit-il, indépendamment des altérations de la dysenterie chronique, il existe sur cet intestin des productions polypiformes dont l'extrême développement n'a pas été, que je sache, encore signalé dans la dysenterie simple. Il semble donc que l'on doive les considérer comme la conséquence directe de la présence même des œufs du distome; il existe sur ce point un *desideratum* pour lequel de nouvelles recherches seraient nécessaires. Toutefois j'ai, comme M. Zancarol et comme les auteurs (notamment Bilharz et M. Sonsino) qui ont écrit à ce sujet, une tendance à rattacher en grande partie les altérations intestinales à la présence des œufs de distome [1]. »

Cependant Damaschino ne conclut pas d'une manière formelle. Au contraire, un peu plus tard, Belleli [2], étudiant à Alexandrie une pièce analogue, est beaucoup plus ferme dans ses affirmations; qu'on nous permette de transcrire textuellement son intéressante observation :

OBSERVATION. — Enfant de 12 ans. Depuis 2 ans, hématurie et signes de dysenterie. Actuellement urines claires avec œufs de bilharzia. Mais tumeur sortant de l'anus sous les efforts de défécation. Cette tumeur est extirpée, au niveau de sa base, à l'aide de l'écraseur.

Examen de la tumeur. — La tumeur, du volume approximatif d'une petite pomme, a une couleur rouge de chair et une consistance molle. Sa superficie est régulièrement lobulée avec des tractus fibreux limitant les principaux lobules. Chaque lobule, considéré isolément, est formé par une substance finement granuleuse. Sur une coupe transversale, l'aspect de la tumeur est identique à celui de la surface externe, seulement on distingue un petit nombre de cavités kystiques remplies d'une substance gélatineuse, jaune clair, transparente. Dans un de ces kystes on remarque une substance noirâtre, de consistance dure, évidemment composée de matières fécales durcies. La substance gélatineuse a été rapidement examinée à un faible grossissement pour reconnaître si elle contenait des œufs de distome. Les résultats de cette recherche ayant été négatifs, la tumeur a été immédiatement coupée en morceaux pour être durcie dans l'alcool...

1. *Ibid.*

2. BELLELI, Du rôle des parasites dans le développement de certaines tumeurs. Fibro-adénome du rectum produit par les œufs du Distomum Hæmatobium (*Progrès médic.*, II, p. 54, 1885).

de bilharzia hæmatobia qui, déposés dans la muqueuse du rectum, ont provoqué le processus irritatif qui a abouti à la formation d'un adénome. Ces œufs n'ont pas agi seulement à la manière de corps étrangers. La plupart sont déposés vivants dans les parois du rectum, plusieurs même ont l'embryon déjà formé; les mouvements de l'embryon, sa sortie de l'œuf, sont autant de causes d'irritation des tissus. Dans un fragment frais de la tumeur, nous avons pu observer un embryon doué de mouvements variés et prêt à déchirer son enveloppe. Les œufs de bilharzia n'expliquent pas seulement la genèse de la tumeur; ils sont la cause de son développement successif, de son accroissement continu. En effet, les grosses veines qui, des parois du rectum, vont aboutir dans la tumeur, charrient continuellement des œufs vivants qui sont projetés pour ainsi dire dans toute l'étendue de la tumeur; il en résulte, dans l'intimité même des tissus, autant de foyers d'irritation, qui provoquent un développement continu des éléments de la tumeur. Voilà donc un cas dans lequel, aux irritations banales invoquées généralement pour l'explication de la genèse et de l'accroissement des tumeurs, il est possible de substituer l'action plus déterminée et moins hypothétique d'un parasite spécial. » Et Belleli ajoute qu'il est vraisemblable que les œufs de bilharzia, ne se développant pas dans le corps de l'homme, ne produisent qu'une irritation modérée, et qu'ainsi la prolifération des glandes peut se faire d'une manière régulière et typique, d'où formation d'un adénome; que si l'on avait affaire à un parasite, accomplissant *in situ* tout le cycle de ses transformations évolutives, cette irritation serait davantage prolongée et tumultueuse; il s'ensuivrait la production d'un épithélioma. Notre observation suffit à controuver cette hypothèse, puisque ici ce même parasite a pu engendrer dans les mêmes conditions un épithélioma.

Ce n'est pas la seule; Harrison[1] a publié en 1889 cinq observations de bilharziose, accompagnée de cancer de la vessie, que nous voulons rapporter encore :

1. Harrison, Specimens of Bilharzia affecting the urinary organs (*the Lancet*, II, p. 163, 1889).

N° I. — Vessie reçue en 1887. Il en a été fait des coupes, qui ont montré beaucoup d'œufs déposés dans les vaisseaux sanguins et aussi du carcinome avec formation de nids cellulaires à cellules bien distinctes (épithélioma). Pas d'histoire clinique.

N° II. — Homme âgé de 40 ans. Le cathétérisme vésical révèle l'existence d'une tumeur dure et l'intérieur de la vessie semble couvert de petites végétations. Urines sanglantes et purulentes contenant des œufs de bilharzia.

L'examen microscopique de la tumeur montra qu'elle consistait en un carcinome à cellules glandulaires, riche en colonnes cellulaires et en acini, pauvre en stroma, ne contenant pas de nids cellulaires, mais beaucoup d'œufs avec beaucoup d'épaississement de la tunique musculaire et dilatation des lymphatiques.

N° III. — Homme âgé de 25 ans. Calcul phosphatique. Bilharziose. Cystotomie supra-pubienne. Mort par cellulite pelvienne.

L'examen de la vessie montra de l'épaississement de toutes les tuniques avec beaucoup de prolifération inflammatoire dans la muqueuse et dans la sous-muqueuse, et un nombre considérable d'œufs de bilharzia en amas dans la muqueuse et dans la sous-muqueuse particulièrement. Dans certaines parties les œufs étaient si nombreux et en amas si serrés que l'on pouvait à peine distinguer le tissu de la vessie parmi les rangées d'œufs.

N° IV. — Pièce de tumeur bilharzienne prise dans la vessie d'un fellah au cours d'une lithotomie latérale. Calcul phosphatique. Le microscope a montré que ce néoplasme était en partie composé de tissu inflammatoire mais surtout d'une formation cancéreuse ayant la structure d'un carcinome pavimenteux (épithélioma). Formation de nids cellulaires très marqués. Œufs en petit nombre.

N° V. — Vessie d'un fellah âgé de 30 ans, mort d'une septicémie consécutive à une lithotomie latérale. A l'autopsie on trouva une perforation ayant un diamètre d'un pouce avec un bord ulcéré dans la paroi postérieure de la vessie. Autour, l'organe était très aminci. Le microscope montra du carcinome à cellules pavimenteuses avec beaucoup de formations de nids cellulaires et très peu d'œufs dans les coupes examinées.

Harrison, très frappé de cette coexistence quatre fois sur cinq de cancer et de bilharziose, appelle ainsi l'attention des observateurs sur ce point : « Des recherches prolongées sur les lieux où de semblables cas sont communs sur la fréquence de la coexistence de bilharziose et de cancer et de calculs et sur l'ordre de leur apparition seraient d'une grande valeur pour certains points de l'histoire naturelle et de la pathogénie de ces trois affections. » Et il se demande dans

quelle mesure la parasite a pu jouer un rôle dans la genèse de ces tumeurs.

Nous comprenons que le savant chirurgien anglais n'ait pas voulu conclure d'observations aussi brèves et aussi sobres de détails histologiques. Quels rapports affectent les œufs avec les éléments de la tumeur? quels rapports existent entre eux et les éléments normaux des tuniques de la veine? quel état présentent les parties de la vessie indépendantes de la tumeur? dans l'obs. 5, où siège la perforation de la vessie, et à quelle partie de l'organe s'applique la description histologique qui suit? quel tissu est le siège de prolifération dite inflammatoire, et qu'est celle-ci (ob. 3 et 4)? Autant de points que l'auteur laisse dans l'ombre, et dont la connaissance serait indispensable pour interpréter scientifiquement les relations du parasite et de la tumeur. Toutefois étant donné ce que nous savons par notre cas, étant donné aussi la fréquence de cette association dans ceux d'Harrison (quatre fois sur cinq), nous pensons qu'il nous est permis d'admettre que ces quatre observations (1, 2, 4 et 5) sont analogues à la nôtre.

A coup sûr pouvons-nous nous appuyer sur celles que nous avons rapportées d'après Damaschino et Belleli; ce sont bien là des tumeurs épithéliales, des adénomes, comme le dit le médecin d'Alexandrie; la description très soignée de ces auteurs ne laisse pas de doute sur ce diagnostic. Et de plus ils ont parfaitement montré que ces adénomes, ne pouvant se rattacher à l'existence d'autres causes, étaient manifestement provoqués par la présence des œufs de bilharzia.

Il est vrai que ces tumeurs ne sont pas des épithéliomas, comme celle que nous étudions. Mais ce n'en sont pas moins des faits à retenir, et nous verrons tout à l'heure comment ils rentrent parfaitement dans le cadre des idées que nous voulons soutenir.

En résumé, les observations que nous avons citées et le cas nouveau que nous apportons montrent la possibilité de la formation de tumeurs épithéliales sous l'influence des œufs de bilharzia hæmatobia. IL EXISTE DES NÉOPLASMES ÉPITHÉLIAUX DONT L'ORIGINE PARASITAIRE EST INCONTESTABLE.

C'est là un fait qu'il est important de mettre en lumière, et dont il serait bon de tenir compte dans les discussions qui ont eu lieu sur la pathogénie du cancer en général.

II

Jusqu'à présent, trois ordres principaux d'arguments ont été invoqués en faveur de la théorie parasitaire du cancer :

1° Des arguments cliniques, tirés de l'évolution morbide du cancer, des faits de contagions et d'épidémies qui ont été signalés;

2° Des arguments d'ordre expérimental, tirés des inoculations de cancer qui ont été pratiquées, quelquefois avec succès, chez l'homme et chez les animaux.

3° Enfin des arguments anatomo-pathologiques, basés sur la constatation de parasites dans des tumeurs (épithélioma et sarcome).

Ce n'est pas ici le lieu de reprendre toute la discussion de cette question si vaste et si importante [1]; mais nous pensons que la conclusion que nous formulions à propos des néoplasmes bilharziens doit apporter une contribution importante aux arguments anatomo-pathologiques, et même, si nous ne nous abusons, anéantir une des objections les plus fortes qui leur étaient opposées. Aussi nous semble-t-il utile de rappeler en quelques mots l'état actuel de cette partie de la question, de passer rapidement en revue les différents parasites qui ont été décrits dans des tumeurs jusqu'à ce jour.

Nous ne ferons que mentionner les recherches qui ont été effectuées pour attribuer à des microbes la genèse des tumeurs cancéreuses (Scheurlen, Raffin). Leurs résultats ont été unanimement controuvés, et c'est dans une autre voie que tout l'effort des observateurs s'est porté, à la suite de la découverte d'organismes animaux inférieurs dans ces néoplasmes. L'attention était déjà attirée sur le rôle des coccidies

1. Voir la *Revue générale* de Calmette, *in Bull. méd.*, 1896, et la Thèse de Marie, Étude sur la question du cancer, Paris, 1895.

dans la pathologie humaine, lorsque simultanément, sous l'inspiration de Malassez, en 1889, Albarran[1] annonça avoir trouvé ces sporozoaires dans un épithélioma kystique du maxillaire, et Darier[2] dans le cancer de la mamelle dit *maladie de Paget*. Dans le même temps, Nils-Sjöbring[3] et Thoma[4] trouvèrent dans des cancers viscéraux des éléments assez différents des précédents, qu'ils classèrent également dans le groupe des coccidies.

Puis les recherches se multiplièrent dans la même voie; nous citerons seulement les principales, celles de Foà, de Soudakevitch, de Rüffer, Walker et Plimmer, de Podwyssowsky et Sawtschenko, dont les descriptions sont sensiblement analogues à celles de Nils-Sjöbring et Thoma; signalons enfin les corps différents décrits par Russell. Dans ces derniers temps, Roncali[5] a retrouvé également ces organismes dans un adénome de l'ovaire; mais il pense qu'ils appartiennent au règne végétal, où il les classe parmi les blastomycètes; il s'appuie surtout sur les travaux de San-Felice qui, avec une levure analogue, a pu reproduire chez le cobaye une maladie néoplasique mortelle. Nous mentionnerons enfin le travail de Curtis[6], qui, ayant trouvé dans une tumeur d'aspect myxomateux un organisme cellulaire, provoqua par l'inoculation de celui-ci des abcès et des tumeurs composés presque exclusivement des cellules parasitaires mêmes, plus quelques éléments conjonctifs jeunes; mais il ne s'agit pas là, comme le faisait remarquer Fabre-Domergue[7] à la même séance de la Société de biologie où Curtis publiait son observation, il ne s'agit pas là de tumeurs

1. ALBARRAN, Sur les tumeurs épithéliales contenant des coccidies (*Sem. medic.*, 1889, p. 117). Soc. de Biol., 1889.

2. DARIER, Maladie de Paget (*Sem. médic.*, 1889), et WICKHAM, Maladie de la peau dite maladie de Paget (Thèse de Paris, 1890). Soc. de Biol. 1889.

3. NILS-SJOBRING, Ein parasitar-protozoartiger Organismus in Carcinomen *Fortsch. d. Med.*, 1890, p. 529).

4. THOMA, Ueber eigenartige parasitäre Organismen in den Epithelzellen der Carcinome (*Fortsch. d. Med.*, 1889, p. 41).

5. RONCALI, Sur des parasites particuliers trouvés dans un adéno-carcinome de l'ovaire (*Ann. de microgr.*, Paris, 1895).

6. CURTIS, Sur un nouveau parasite trouvé dans un néoplasme (*C. R. Soc. biol.*, 1895).

7. FABRE-DOMERGUE, *C. R. Soc. biol.*, 1895.

au sens nosologique actuel du mot, mais bien d'une saccharomycose, à rapprocher non des néoplasmes, mais des actinomycoses, déjà connues.

Telles sont les constatations microscopiques sur lesquelles s'étaie jusqu'ici la théorie parasitaire du cancer. Celle-ci n'a pas été sans rencontrer de nombreux adversaires; dès son berceau, elle fut combattue par des histologistes, comme Brault; puis, plus tard, par d'autres auteurs français et étrangers, dont nous citerons parmi les premiers, les professeurs Cornil [1] et Duplay [2], Cazin [3], et surtout Fabre-Domergue [4], qui, dans un mémoire volumineux et remarquablement documenté, a réuni et brillamment soutenu toutes les critiques lancées contre la théorie parasitaire. C'est en suivant son réquisitoire que nous essaierons d'y répondre et de montrer comment notre observation change singulièrement les positions des deux camps.

Fabre-Domergue invoque différents arguments contre la théorie parasitaire : 1° celui qu'il développe le plus longuement, pour lequel il a dépensé de plus de travail et de talent, consiste à montrer comment les figures vues par ses antagonistes ont été interprétées par eux d'une manière erronée, comment ces pseudo-coccidies ne sont en réalité que des éléments histologiques plus ou moins altérés : pour cet observateur, les formes du type Darier-Wickham ne sont que le résultat des troubles apportés dans le processus de kératinisation des cellules malpighiennes des épithéliomas cutanés; les éléments du type Albarran ne représentent que des formes de dégénérescence cornée ou granulo-albumimineuse des cellules du cancer; les inclusions intra-cellulaires décrites par les auteurs qui se suivent, de Sjöbring à Foà et Ruffer, répondent en réalité à des modes de dégéné-

1. Cornil, Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'épithélioma (*Journ. de l'anat. et de la phys.*, 1891); — *Congrès de Rome*, 1894.

2. Duplay et Cazin, Recherches sur la nature parasitaire du cancer (*Congr. internat. d'hyg. de Londres*, 1891).

3. Cazin, Des origines et des modes de transmission du cancer (Thèse de Paris, 1894).

4. Fabre-Domergue, Discussion de l'origine coccidienne du cancer (*Ann. de microgr.*, 1894), et différents articles *in Sem. médic.*, 1891; *Presse Médic.*, 1896.

rescence des noyaux des cellules. Ainsi donc non seulement les premières coccidies décrites, abandonnées de certains partisans de la théorie tels que Podwyssowsky [1], mais encore celles dont la réalité est reconnue par tous ses partisans ne sont pas des organismes parasites : ce sont des éléments cellulaires altérés. Nous ne voulons pas entrer dans la discussion approfondie de cette manière de voir, encore qu'il y aurait bien à reprendre dans certaines appréciations de Fabre-Domergue, comme nous pouvons surtout nous en rendre compte à propos des coccidies décrites par l'un de nous [2]. Mais comme le fait que nous apportons aujourd'hui n'est pas susceptible des mêmes différences d'interprétation, nous ne voyons pas grand intérêt à batailler sur celles-ci; toutefois M. Fabre-Domergue, malgré sa juste autorité en la matière, nous permettra d'ajouter que les descriptions multipliées qu'il donne des altérations cellulaires qu'il a étudiées, pour très intéressantes qu'elles soient en elles-mêmes, ne nous paraissent nullement devoir infirmer toutes les descriptions qu'on a données des parasites ; si quelques erreurs d'interprétation ont réellement été commises — et cela, nous en convenons volontiers — la conviction ne s'impose

1. PODWYSSOWSKY, *Presse médic.*, 1896. — Travaux russes (*Revue de médecine*, 1895).

2. C'est ainsi que, loin de trouver « une ressemblance frappante entre la planche d'Albarran (fig. 14) et la figure 37 de la planche III de Fabre-Domergue », que celui-ci invoque en faveur de sa théorie (p. 151 de son mémoire déjà cité), nous pensons que dans le cas du dernier de ces auteurs il s'agit d'un processus banal de kératinisation n'ayant aucune analogie avec la pièce d'Albarran. Qu'il existe des formes de dégénérescence cellulaire qui ressemblent à ce qui a été décrit comme des sporozoaires dans certaines tumeurs, cela n'est pas douteux et depuis longtemps nous l'avons reconnu, mais il y a loin de ce fait établi à conclure que toutes les formes parasitaires décrites doivent rentrer dans cette catégorie. Comment expliquer dans notre dessin, que M. Fabre-Domergue reproduit, la présence de cette quantité considérable de cellules semblables qui, si elles étaient dégénérées, devraient passer par des états intermédiaires dont on ne trouve nulle trace ? Quant à l'explication donnée par M. Fabre-Domergue de la présence des coccidies dans le tissu conjonctif de notre tumeur, elle ne nous a pas convaincus. Il peut exister, dit cet auteur, des bourgeons grêles qui, s'ils venaient à subir la dégénérescence cornée, pourraient donner lieu à des formes de pseudo-coccidies dans le tissu conjonctif. Sans discuter sur la forme conditionnelle de cette argumentation, il nous semble que rien n'a moins de rapport avec un bourgeon épithélial que ces éléments cellulaires *isolés*, nettement différenciés, qu'on trouve dans le tissu conjonctif loin du foyer épithélial.

nullement pour toutes celles que Fabre Domergue impute à ses contradicteurs.

2° Nous ne pouvons pas reprendre ici tous les faits de contagion de cancer de l'homme à l'homme ou de l'homme aux animaux, ainsi que la discussion des expériences positives d'inoculation. Les observations de contagion commencent à être assez nombreuses pour que le fait lui-même paraisse bien établi. M. Fabre-Domergue ne veut y voir qu'une greffe néoplasique. Nous ferons remarquer que si cette théorie permet à la rigueur de comprendre l'inoculation évidente de certaines tumeurs à l'individu même qui en est porteur, elle paraît moins suffisante pour expliquer la transmission à un autre individu de la même espèce et surtout à des individus d'une espèce différente, car nous savons trop bien que dans ces circonstances les greffes meurent vite. Pour accepter la théorie de la greffe dans tous les cas de contagion, il faudrait démontrer que dans ces cas la tumeur secondaire est histologiquement semblable à la tumeur primitive; or cette démonstration n'a pas été faite. La théorie parasitaire pourrait au contraire expliquer tous ces faits lorsque les néoplasmes de contagion sont semblables ou lorsqu'ils diffèrent de la tumeur primitive, car, suivant son siège, le parasite déterminera la prolifération de tel ou tel élément cellulaire.

Ceci nous amène à dire deux mots des généralisations des épithéliomas et de l'antagonisme qu'on a voulu établir entre la spécificité cellulaire et la théorie parasitaire du cancer. Il est incontestable que si l'on admet la spécificité cellulaire on ne peut comprendre la généralisation ganglionnaire d'un épithélioma comme le fait de l'action du parasite sur le tissu du ganglion né du mésoderme. De toute évidence il s'agit là d'une greffe des éléments épithéliaux primitifs. Théoriquement on peut admettre que la greffe cellulaire est accompagnée du transport du parasite, que l'embolie de généralisation est à la fois une embolie cellulaire et parasitaire et, comme le fait Hillemand [1], trouver dans la présence du parasite la

1. HILLEMAND in MOYNAC, *Pathologie générale*, 3ᵉ édition, Paris, 1897.

raison de la puissance proliférante de la greffe. Cela est possible mais la démonstration du fait n'existe pas. D'un autre côté on peut supposer que, quoique la tumeur primitive soit due à l'action des parasites, ceux-ci ne voyagent pas avec l'embolie cellulaire qui constitue la greffe. Quelle que soit la cause, parasitaire ou non, de la tumeur primitive, la puissance proliférante des cellules néoplasiques peut être suffisante pour que les éléments greffés puissent se développer.

Ceci revient à dire que la cellule est spécifique mais que le parasite ne l'est pas et que la théorie de la spécificité cellulaire n'est nullement en contradiction avec l'origine parasitaire du cancer.

3° M. Fabre-Domergue ne s'explique pas qu'un même parasite puisse déterminer des tumeurs aussi dissemblables qu'un épithélioma à globes épidermiques ou un carcinome embryonnaire. L'étude des maladies parasitaires l'a accoutumé, dit-il, à une plus grande spécificité des lésions déterminées par chaque parasite.

Nous ferons remarquer, tout d'abord, que l'auteur lui-même détruit son argumentation lorsqu'il dit, quelques lignes plus loin, qu'entre les différentes tumeurs épithéliales la différence n'est pas très grande puisque « toutes ces tumeurs passent des unes aux autres par des gradations insensibles ». D'un autre côté l'étude des maladies microbiennes nous a appris que le même microbe produit des lésions très différentes suivant le tissu qui réagit à l'infection et suivant une foule d'autres conditions dont beaucoup sont bien connues, et nous connaissons aussi par l'étude des intoxications les faits nombreux qui démontrent le mode de réaction varié des différents organes à la même cause. L'agent causal n'est pas tout dans une maladie et, qu'il s'agisse d'une néoplasie ou d'un autre processus morbide, la même cause détermine des effets variables suivant l'organisme, suivant l'organe, suivant le tissu. En dehors même de ces considérations de pathologie générale il est facile de répondre à M. Fabre-Domergue que nous ne prétendons pas qu'un seul et même parasite soit la cause de tous les cancers. « Doit-on supposer, dit encore ce même auteur, autant d'espèces

parallèles de parasites aussi graduellement reliées les unes aux autres et propres chacune à une forme de tumeurs? » Mais nous n'apercevons nullement la nécessité de faire une semblable supposition. Si nous ne pensons pas que le cancer soit toujours dû au même agent causal spécifique, nous croyons encore moins devoir attribuer chacune de ses formes à un agent spécial et nous ne pouvons que répéter encore : la spécificité d'une tumeur ne dépend pas de la cause qui a déterminé la prolifération cellulaire mais bien de la différenciation spécifique des cellules qui prolifèrent.

4° M. Metchnikoff avait établi, en s'appuyant sur l'existence des galles, que dans le règne végétal toutes les tumeurs étaient d'origine parasitaire. A cet argument, si intéressant en raison de sa portée générale, Fabre-Domergue oppose la distinction, qu'il appliquera également au règne animal, des néoplasies parasitaires avec les cancers vrais des arbres; pour lui les galles appartiennent à la première catégorie des tumeurs, bien différentes des cancers, en ce que leurs tendances sont la nécrobiose et la dégénérescence. Or, quelle est la définition du cancer des arbres, sur laquelle Fabre-Domergue étaie son objection? La voici, tirée par lui-même de l'ouvrage de Sorauer : « Sous le nom de cancer je désigne toutes les plaies qui se distinguent par leur accroissement luxuriant, leur développement rapide, *leur propension à mourir dans leurs parties externes*, leur diamètre dépassant celui du tronc qui les porte, leurs bords saillants mamelonnés, formés de préférence de parenchyme ligneux.

« *Il n'y a pas de plaies cancéreuses dont le bois ne soit gravement altéré et mort par places.* »

En quoi cette description peut-elle plus exactement se rapporter aux cancers vrais qu'aux néoplasies parasitaires?

Et les phrases que nous avons pris la liberté de transcrire en *italiques* nous semblent bien caractériser les tendances nécrobiotiques dont Fabre-Domergue accuse les néoplasies réellement parasitaires, et il ne nous paraît pas aisé d'établir une limite tranchée entre le cancer et la néoplasie parasitaire. Au milieu de cette confusion de mots, l'argumentation de Fabre-Domergue nous paraît perdre de

sa force, et les homologies établies par Metchnikoff garder toute leur valeur.

Nous ajouterons au sujet des chancres ou cancers des arbres que cette maladie paraît contagieuse et inoculable comme le prouvent les taches d'infection dans les forêts et l'inoculation de l'arbre greffé par le greffon malade[1]. Ces faits plaident en faveur de l'origine parasitaire de ces cancers des arbres.

Cette même distinction, que notre contradicteur ne peut établir solidement dans le règne végétal, il essaie de la transporter dans le règne animal et de différencier les processus infectieux des processus néoplasiques.

Comme Brault, Fabre-Domergue oppose aux processus hyperplasiques des tumeurs. les processus dégénératifs, inflammatoires, que l'on observe dans les maladies infectieuses des animaux. « Lorsqu'il y a hyperplasie au début, comme c'est le cas pour la coccidiose du lapin, il s'agit là d'un phénomène purement réactionnel, comparable à ce qui se passe dans une glande mammaire atteinte d'inflammation et non à une néoplasie épithéliale de cet organe[2]. » Or c'est là tracer une limite nette entre l'inflammation et les tumeurs, que rien ne justifie actuellement.

Nous pensons au contraire que trop d'observations tendent à montrer qu'entre l'inflammation et la néoplasie les limites sont indécises, impossibles à tracer dans l'état actuel de la science.

Il n'est pas besoin de beaucoup insister pour montrer que tous les processus inflammatoires ne sont pas dégénératifs; qu'il nous suffise de signaler les scléroses d'origine microbienne étudiées par l'un de nous en 1889, de citer l'exemple connu des rectites proliférantes, syphilitiques ou non, lésions inflammatoires et pourtant hyperplasiques et de rappeler que lorsqu'un trajet fistuleux se trouve tapissé par un épithélium né de l'épithélium voisin, on est bien forcé d'admettre la prolifération sans tendance dégénérative de cet épithélium.

1. Du Breuil, cité par Noel (Thèse de Paris, 1897, p. 57).
2. Fabre-Domergue, *loc. cit.*, p. 611.

Il est plus intéressant de faire remarquer que l'on voit souvent se développer côte à côte, sous l'influence de la même cause irritante, les proliférations connectives et les proliférations épithéliales. Sans revenir sur la démonstration que donnent de ce fait l'observation de Belleli et le développement papillomateux de la muqueuse vésicale dans notre cas, nous pouvons citer d'autres exemples bien connus. C'est ainsi que de nombreux travaux tendent à montrer que dans les adénomes du foie et du rein la prolifération épithéliale est intimement liée aux proliférations connectives de ces organes et nous pouvons dire que des faits de même ordre s'observent dans certaines hypertrophies prostatiques.

Il existe donc des processus inflammatoires sans aucune tendance dégénérative, et nettement proliférants. Il y a plus, et, dans bon nombre de cas, on ne saurait dire où s'arrête la prolifération simple et où commence la néoplasie vraie. Revenant aux exemples que nous citons plus haut, nous rappellerons les faits nombreux qui montrent les étapes intermédiaires à l'adénome cirrhotique du rein et au cancer vrai de cet organe, et nous ajouterons que, avec Hallé, l'un de nous a observé des faits qui tendent à montrer la transformation en cancer de l'hypertrophie de la prostate.

Nous savons aussi par les observations de Guyon et de Poncet, qu'on peut voir l'épithélium qui tapisse les fistules périnéales consécutives aux rétrécissements inflammatoires de l'urèthre donner naissance à des épithéliomas vrais. Nous mentionnerons encore, comme corroborant notre thèse, les travaux sur les leucoplasies des muqueuses montrant tous les intermédiaires entre la prolifération épithéliale simple et la prolifération épithéliale néoplasique; c'est ce qu'ont si bien montré dans ces derniers temps le professeur Le Dentu[1] et ses élèves Pichevin et Pettit[2] pour les leukokératoses vulvo-vaginales, Hallé[3] pour celles des voies

1. Le Dentu, *Rev. chir.*, 1896.

2. Pichevin et Pettit, Sur la leucoplasie vulvo-vaginale (*Congr. de gynécol. de Genève*, 1896).

3. Hallé, Leucoplasies et Cancroïdes dans l'appareil urinaire (*Ann. des mal. des org. gén.-urin.*, 1896).

urinaires, Cestan et Pettit[1] pour la muqueuse bucco-linguale.

La même gradation insensible s'observe, nous l'avons dit, dans les néoplasies bilharziennes que nous avons rapportées. On voit donc combien il est téméraire d'opposer les phénomènes hyperplasiques des tumeurs aux « processus dégénératifs des inflammations ». Mais c'est là une question ardue et complexe, qui mériterait de plus amples développements; nous ne voulons pas y entrer ici, nous réservant d'y revenir ultérieurement.

Si nous essayons de résumer cette longue discussion, nous voyons qu'à tous les arguments de raison de Fabre-Domergue il est facile de trouver une réfutation solide; reste l'argument de fait : tous les parasites décrits sont de faux parasites : leurs parrains n'ont vu en réalité que des dégénérescences cellulaires; à cela nous avons répondu qu'en effet certaines dégénérescences cellulaires, bien étudiées par Fabre-Domergue, ressemblent à certaines figures décrites comme des parasites, mais qu'elles n'expliquent et n'infirment nullement l'existence de tous les parasites décrits; c'est là une question d'interprétation. Et nous pourrions reproduire ici la phrase qu'écrivait déjà l'un de nous à propos de cette même discussion en 1892 : « L'existence de ces formes de dégénérescence ne démontre nullement que les coccidies n'existent pas. L'existence des premières n'implique pas le néant des secondes[2]. » Mais aujourd'hui il nous paraît plus logique de laisser à chacun sa manière de voir sur ce point et d'opposer un fait certain aux critiques de faits, de présenter un parasite indiscutable ayant provoqué la formation d'une tumeur.

Ce fait étant bien établi, il nous reste à l'interpréter. Nous ne pouvons que répéter ici ce que l'un de nous disait déjà au sujet de la pathogénie des tumeurs en général. Le processus qui nous paraît expliquer le rôle des parasites dans la genèse des tumeurs n'est autre que celui de l'irritation locale entretenue longtemps par le parasite sur le tissu qui

1. Cestan et Pettit, Epithélioma et leucokératose bucco-linguale (*Bull. Soc. Anat.*, avril 1897).

2. Albarran, Les tumeurs de la vessie, Paris, 1892.

l'héberge. Si nous voulons appliquer cette théorie au cas particulier que nous étudions ici, nous voyons très bien tous les stades intermédiaires qui séparent la prolifération épithéliale simple de la prolifération épithéliomateuse : dans notre observation nous voyons que dans la plus grande étendue de la muqueuse vésicale il n'existe qu'une prolifération papillomateuse. Zancarol et Damaschino et surtout Belleli relatent des cas où ce même parasite détermina un fibro-adénome, c'est-à-dire une tumeur épithéliale typique, dont l'origine irritative est bien démontrée par ce fait que l'agent irritant, ayant porté ses effets à la fois et parallèlement sur le tissu conjonctif et sur le tissu épithélial, détermina la prolifération des deux, d'où la formation de fibro-adénome. Enfin, au dernier degré, la prolifération épithéliale atypique apparaît dans les quatre observations de Harrison, éclairées par la nôtre, qui, mieux étudiée, rend plus convaincantes ses congénères.

Avec cette interprétation tombent les objections de Brault[1] : cet auteur, s'élevant contre les conclusions de Belleli, les réfute en ces termes : « Nous admettons, dit-il, que la production de ces polypes peut être expliquée par les parasites en grand nombre dans la couche cellulaire de l'intestin et dans les travées qui séparent les glandes. Mais si les glandes se développent, s'il se forme des polypes glandulaires, c'est parce qu'il y a de la dysenterie chronique, et non parce qu'il y a telle ou telle espèce de parasite dans l'intestin. » Sans insister sur ce fait que la simple dysenterie ne suffirait pas à provoquer le développement excessif de ces végétations polypiformes, nous ferons remarquer que l'interprétation de Brault ne saurait être appliquée aux cas de Harrison et au nôtre dans lesquels la vessie est en cause.

C'est ainsi qu'à notre sens les faits qui ont été invoqués en faveur de la théorie parasitaire peuvent et doivent servir à l'édification de la théorie irritative du cancer. « Cette théorie n'admet pas l'action spécifique d'un irritant à l'exclusion des autres, mais elle constate une action physique ou

1. Brault, De l'origine non bactérienne du carcinome (*Arch. gén. de méd.*, 1885, II).

chimique comme point de départ du néoplasme[1]. » La spécificité anatomique de la tumeur appartient à la cellule qui l'a engendrée, non à l'agent qui a provoqué la prolifération cellulaire. Et cette manière d'envisager la question nous conduit à invoquer en sa faveur, à côté de ces faits de parasitisme, les rapports étroits qui unissent le cancer à l'inflammation.

On voit, par ce qui précède, dans quel esprit nous avons tenu à faire connaître notre observation, et dans quel sens elle nous a semblé apporter une contribution importante à la question de la pathogénie du cancer. Un des adversaires les plus autorisés de la théorie parasitaire des tumeurs, Cazin, développait dans un mémoire remarquable cet argument *a priori :* « En tenant compte surtout de ce fait, que l'étude anatomo-pathologique des maladies parasitaires ne nous a pas encore montré que des parasites étaient capables de déterminer dans les tissus des réactions autres que des réactions inflammatoires, et susceptibles par exemple d'aboutir à une néoformation de tissu épithélial, on peut dire que, d'une façon générale, l'hypothèse de la nature parasitaire des cancers épithéliaux ne possède aucun fait certain à son actif[2]. »

C'était en effet un postulat de grande valeur : au lieu de chercher des parasites, plus ou moins légitimes, au sein des tumeurs, montrez une tumeur développée sous l'influence d'un parasite incontestable. Nous avons cru que notre observation répondait exactement à ce *desideratum*, et l'on nous pardonnera les considérations théoriques dont nous l'avons accompagnée en faveur du fait nouveau que nous apportons.

1. Albarran, *loc. cit.*, p. 169.
2. Cazin, La Théorie psorospermique du cancer (*Rev. des mal. cancér.*, I, 1, 1895).

PLANCHE XI

FIG. 1. — Proliférations papillaires étendues à toute la surface de la muqueuse vésicale.

1. Papille.
2, 2. Proliférations épithéliales.
3. Tissu conjonctif de la muqueuse.
4, 4. Œufs de Bilharzia Hæmatobia.

FIG. 2. — Épithélioma lobulé de la tumeur.

1. Travées conjonctives séparant les lobes.
2, 2. Lobes épithéliomateux.
3, 3, 3. Œufs de Bilharzia.

FIG. 3. — Dégénérescences kystiques des bourgeons épithéliaux.

1. Paroi d'un kyste.
2. Contenu granuleux du même.
3, 3 Kyste en voie de formation.
4. Tissu musculaire lisse de la vessie.

FIG. 4. — Infiltrations épithéliales dans l'épaisseur de la musculature de la vessie.

1, 1, 1. Fins bourgeons de l'infiltration larvée.
2, 2. Tissu musculaire lisse de la paroi vésicale.
3. Fibres musculaires lisses dégénérées.

IV

RECHERCHES

SUR

LA VIRULENCE DES BACILLES TUBERCULEUX HUMAINS

PROVENANT DE SOURCES CLINIQUES DIVERSES

PAR

M. le Dr JULES AUCLAIR

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

Il n'y a pas encore longtemps, on séparait nettement, au point de vue pathogénique, les lésions scrofuleuses des lésions tuberculeuses. La découverte de Koch, en 1882, montra que son bacille était la cause et des lésions tuberculeuses proprement dites, et des lésions scrofuleuses. La scrofule perdit ainsi son autonomie et rentra dans le cadre de la tuberculose.

De ce jour, une nouvelle question surgit. Si les manifestations tuberculeuses et scrofuleuses étaient dues à un même agent, ne devait-on point chercher, dans une gamme de virulences variées, la cause qui faisait, avec le même microbe, là une lésion viscérale, généralisée, à évolution souvent rapide et mortelle, ailleurs une lésion surtout périphérique, locale (tuberculose de la peau, des os, des articulations...), à marche généralement lente, avec tendance, à la guérison. Les auteurs se partagèrent en deux camps. Les uns, avec Arloing[1], prirent rang dans le premier. « Dès juin 1883, cet expérimentateur chercha à montrer la différence qui existe

1. Arloing, Essai sur la différenciation expérimentale de la scrofule et de la tuberculose humaine (*Revue de médecine*, février 1887).

entre le virus tuberculeux puisé dans les lésions chirurgicales scrofuleuses et le virus tuberculeux recueilli chez un phtisique pulmonaire; tandis que les crachats du phtisique ou les lésions pulmonaires *post mortem* inoculées sous la peau du lapin et du cobaye tuberculisent ces deux animaux, les lésions tuberculeuses telles que tubercules osseux, fongosités, ganglions strumeux... tuberculisent bien le cobaye, mais respectent le lapin [1]. »

Le lapin devient ainsi la pierre de touche de la virulence du bacille de Koch. « Les lésions respectant le lapin sont cliniquement des tuberculoses bénignes, que le chirurgien peut traiter sans danger et qui ne risquent pas de se généraliser à la suite d'une opération. Au contraire, des lésions tuberculisant le lapin appartiennent à des malades qui sont des *noli me tangere*, qui meurent en quelques jours de granulie, dès qu'on intervient, soit par le bistouri, soit à l'aide de certains médicaments [2]. »

Ces conclusions sont grosses de conséquence, aussi 'auteur conseille-t-il à tout chirurgien qui veut intervenir dans une lésion due au bacille de Koch de s'adresser préalablement à l'expérimentateur.

Appuyé sur les travaux d'Arloing [3], de Courmont et Dor [4], d'Arloing et Courmont [5], Denis se demande si à côté de la scrofule chirurgicale, il n'y a pas une scrofule pulmonaire bénigne. « On a l'habitude, dit-il, d'expliquer ces cas par un terrain très résistant. Sans vouloir nier l'influence incontestable du terrain dans la marche des maladies infectieuses et spécialement de la tuberculose, il est évidemment des cas où cette influence ne peut pas être lo-

1. Denis, Tuberculose pulmonaire à bacilles atténués, méthode de pronostic expérimental (thèse de Lyon, déc. 1894).

2. Denis, *loc. cit.*

3. Arloing, L'inoculation aux animaux comme élément de diagnostic de la tuberculose et de la scrofule de l'homme (*Congrès de la tuberculose*, 1888, p. 404).

4. J. Courmont et Dor, De la production chez le lapin de tumeurs blanches expérimentales par inoculation intra-veineuse de culture de bacilles tuberculeux atténués (*Mémoires de la Société de biologie*, séance du 8 nov. 1890, et séance du 21 février 1891; *Académie des sciences*, 10 nov. 1890, et *Annales de la tuberculose*, 1891).

5. Arloing et J. Courmont, *Congrès de la tuberculose*, 1893.

giquement admise. On voit, par exemple, des prédisposés par hérédité avoir des tuberculoses relativement bénignes à marche lente[1]. »

L'auteur conclut de ses recherches :

« La tuberculose viscérale pulmonaire, laryngée, etc., est due presque toujours à des bacilles de Koch virulents, par opposition avec la tuberculose scrofuleuse chirurgicale des extrémités qui est presque toujours causée par des bacilles atténués. Mais de même qu'il existe quelques cas de tuberculose chirurgicale infectante, se généralisant, à bacilles virulents, de même il y a quelques observations de tuberculose pulmonaire, à marche lente, retentissant peu sur l'état général, compatible avec une bonne santé relative, heureusement influencée par le traitement, bien qu'évoluant parfois sur un terrain héréditaire, véritable scrofule du poumon et due à des bacilles atténués[2]. »

Entre temps, dans une autre thèse soutenue à Lyon, Pégurier adopte également l'opinion d'Arloing. « Les microbes qui déterminent la scrofule, dit-il, sont encore plus éloignés de la virulence primitive que ceux qui engendrent les tuberculoses locales. Peut-être en sont-ils assez éloignés même pour constituer une variété fixe, analogue à ces micro-organismes qui, après avoir vécu plusieurs générations sur une espèce animale, sont devenus incapables de tuer l'espèce qui les avait fournis et parmi laquelle ils faisaient de nombreuses victimes[3].

Dès 1887, peu de temps par conséquent après les premières communications d'Arloing, le professeur Grancher et Hutinel, dans leur article *Phtisie*, du *Dictionnaire des sciences médicales*, après avoir cité l'opinion du médecin de Lyon, ajoutaient : « Ces conclusions, qui ne sont probablement pas applicables à tous les cas de scrofule ganglionnaire, sont intéressantes, mais elles ont besoin d'être confirmées par de nouvelles expériences. Elles ne prouvent pas

1. Denis, *loc. cit.*
2. Denis, *loc. cit.*
3. P. Pégurier, De la prétendue immunité conférée par la guérison d'une tuberculose locale pour la phtisie pulmonaire (thèse de Lyon, 1892, p. 14).

d'ailleurs que les bacilles trouvés dans les produits scrofuleux soient essentiellement différents de ceux du tubercule, elles démontrent seulement que les bacilles ont perdu beaucoup de leur virulence[1]. »

Ces restrictions trouvent bientôt un légitime appui dans les travaux de Nocard. Au Congrès de la tuberculose de 1888, cet auteur, répondant au professeur Arloing, après avoir mis en parallèle les bacilles tirés des produits scrofuleux et tuberculeux, ajoute : « Il n'y a pas pour moi une atténuation réelle portant sur la qualité des bacilles ; il ne s'agit que d'une rareté plus grande de ceux-ci (lésions scrofuleuses). La preuve que leurs propriétés ne sont pas affaiblies, c'est que le scrofuleux meurt souvent de granulie. Comment expliquer cela ? Est-ce que les bacilles étaient atténués et qu'ils se sont réveillés, ou bien les tissus du malade ont-ils, sous une influence quelconque, perdu leur résistance ? La dernière interprétation est, je crois, la meilleure[2]. » De Renzi confirme ces conclusions[3]. Au Congrès pour l'étude de la tuberculose, en 1893, Leloir admet que le lupus, cette tuberculose locale type, est une manifestation d'un virus tuberculeux dont la virulence particulière est en raison du nombre des bacilles et non en raison d'un affaiblissement de leur activité, affaiblissement qu'il ne repousse pas cependant d'une manière systématique[4].

I. Straus, appuyant les conclusions de Nocard, de De Renzi, de Leloir, rappelle que Koch a pratiqué des cultures directes avec des produits provenant de diverses tuberculoses locales, notamment avec des fragments de lupus, et qu'il n'a pas observé de différences entre les effets de l'inoculation de ces cultures et des cultures tuberculeuses d'autre origine. L'auteur ajoute : « J'ai pu moi-même faire une constatation analogue : l'une des cultures de tuberculose humaine que j'ai obtenue et étudiée provenait d'un cobaye inoculé avec des grains riziformes du poignet enlevés par

1. J. Grancher et Hutinel, *Dict. encyclop.* art. *Phtisie.*
2. Nocard. *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1888, p. 404 et suiv.
3. De Renzi, *La Tisichezza polmonare*, Napoli, 1889, p. 197.
4. Leloir, *Congrès pour l'étude de la tuberculose*, 1893 ; I. Straus, La tuberculose et son bacille, p. 789 et suiv., 1895.

Terrillon. La malade, opérée il y a six ans, est actuellement encore très bien portante : il s'agissait donc là d'une tuberculose locale et bénigne au premier chef ; cependant la culture ainsi obtenue ne diffère en rien, ni pour la virulence, ni pour d'autres caractères, des cultures humaines d'autre origine[1]. »

Bien avant la publication de ces derniers résultats, puisque nos recherches remontent au début de 1894, et inspiré par notre maître, M. le professeur Grancher, nous avons isolé des bacilles tuberculeux humains empruntés à différents types cliniques ; les uns à processus aigu, les autres à évolution très lente. Nous avons, après culture de ces bacilles, étudié leur virulence chez le cobaye, animal sensible par excellence. C'est le résultat de ces recherches que nous allons maintenant exposer.

Nous avons isolé quatre variétés de bacilles tuberculeux. Voici rapidement exposée l'observation des malades qui ont été la source de nos différentes tuberculoses :

1° Homme âgé de 30 ans, soigné salle Serres (Pitié), service de M. Aud'houi. Ganglion tuberculeux suppuré de la gaine du sterno-mastoïdien ; ramollissement des deux sommets ; état général mauvais : sueurs, diarrhée, amaigrissement. La tuberculose marchait vite, les premières manifestations pulmonaires remontaient à trois mois, l'abcès ganglionnaire datait d'un mois. C'est le pus de cet abcès que nous avons inoculé.

2° Malade atteinte 17 ans auparavant de pleurésie torpide, avec léger épanchement, ayant duré 8 mois. A la suite de cette pleurésie, obscurité du son et de la respiration du côté atteint.

Pendant 15 ans, la malade jouit d'une bonne santé. Depuis 18 mois, elle présente de l'amaigrissement, de la toux, une expectoration peu abondante et des râles fins à la base de la poitrine, du côté où a eu lieu la pleurésie. Les crachats sont inoculés à un cobaye.

3° Petite fille de 5 ans, atteinte de méningite tuberculeuse et soignée salle Parrot, service de M. Grancher. L'évolution de la maladie dure trois semaines. A l'autopsie, on constate, outre la méningite tuberculeuse typique, de la tuberculose ancienne du sommet gauche et des ganglions du hile, caséeux. L'inoculation au cobaye est pratiquée à l'aide d'un fragment des méninges malades qu'on insère sous la peau, par une étroite boutonnière.

1. I. Straus, La Tuberculose et son bacille. p. 789 et suiv., 1895.

4° Ganglion sous-maxillaire ramolli chez une fillette de 12 ans présentant des adénites nombreuses des régions sous-maxillaire et carotidienne et des gommes tuberculeuses de la peau. L'enfant atteinte de ces lésions est un type de scrofuleuse. L'état général est bon et tous les viscères paraissent sains. La matière ensemencée est prise dans le ganglion sous-maxillaire caséeux [1].

En résumé, nous avons étudié, au point de vue de la culture et de leur réaction sur le cobaye, quatre variétés de bacilles tuberculeux humains provenant :

D'une tuberculose ganglionnaire à évolution rapide;

D'une tuberculose pulmonaire à marche très lente;

D'une méningite tuberculeuse aiguë;

D'une tuberculose ganglionnaire à type scrofuleux très net.

A cause de la difficulté que l'on éprouve à obtenir des cultures par l'ensemencement direct des produits tuberculeux au milieu artificiel, nous avons d'abord inoculé ces produits à des cobayes, et nous nous sommes servi pour l'ensemencement des organes tuberculisés de ces derniers animaux.

Dans un cas toutefois, le n° IV, nous avons ensemencé directement de l'homme au tube de pomme de terre. L'inoculation, aux cobayes, des crachats, du pus ganglionnaire ou du fragment de méninges tuberculeuses a toujours été pratiquée dans le tissu cellulaire sous-cutané, au niveau du flanc.

La mort des cobayes est survenue à des époques variables de l'infection. Ainsi le cobaye inoculé avec le pus du ganglion mastoïdien a survécu cinq semaines à l'inoculation, du 12 février au 19 mars 1894; les cobayes inoculés avec des crachats de la malade atteinte de tuberculose pulmonaire et la tuberculose méningée ont survécu cinq mois et demi à l'infection, le nombre des bacilles inoculés paraît avoir été le facteur important de cette résistance variable des cobayes. Dans l'abcès ganglionnaire, les bacilles étaient assez nombreux pour en trouver plusieurs sur une préparation

1. Nous devons à l'obligeance de notre collègue et ami, le Dr Veillon, les observations II et IV. Nous sommes heureux de l'en remercier ici.

microscopique; dans les crachats et les méninges, ils étaient si rares, que 5 à 6 préparations microscopiques ont été nécessaires pour en déceler quelques-uns.

Les lésions constatées à l'autopsie des trois cobayes étaient les suivantes :

Le cobaye inoculé avec le pus du ganglion avait les poumons sains; le foie et la rate étaient remplis de tubercules, en outre la rate était très hypertrophiée.

Les cobayes inoculés avec les crachats et les méninges présentaient des lésions à peu près identiques : poumons congestionnés avec de rares tubercules, un peu de liquide dans les deux plèvres, le foie contenait de nombreux tubercules, la rate tuberculeuse aussi était très augmentée de volume. Si dans un cas les poumons étaient sains, l'explication doit en être recherchée dans la rapidité d'évolution et la maladie. On sait en effet que dans la tuberculose expérimentale, à la suite, soit d'inoculation sous-cutanée, soit d'inoculation péritonéale, le poumon n'est pris que dans les cas où la tuberculose a évolué lentement.

A la mort des cobayes, les organes tuberculeux et notamment la rate, toujours plus riche en bacilles, ont été ensemencés sur milieux artificiels. Ces milieux étaient, ou du sérum de bœuf gélatinisé selon la méthode de Koch, ou des pommes de terre préparées en tranches, suivant les indications de M. Roux. Les tranches de pomme de terre étaient arrosées, sur la face où devait se faire l'ensemencement, d'eau glycérinée à 5 p. 100, puis portées à 115° pendant 30 minutes. Nous avons vu que l'adénite à type scrofuleux fut ensemencée directement sur pomme de terre, sans passage antérieur par le cobaye.

Les cultures provenant du premier ensemencement furent un peu différentes, suivant leur source; les tuberculoses d'origine ganglionnaire mastoïdienne et d'origine méningée cultivèrent plus vite que les deux autres. Sur pomme de terre, elles fournirent des cultures ordinaires, c'est-à-dire granuleuses, blanchâtres; les tuberculoses d'origine strumeuse et pleurétique donnèrent des cultures très lentes à se développer, et de coloration légèrement jaunâtre ou même

franchement orange. Mais ensemencées de nouveau sur pomme de terre, toutes ces variétés de tuberculose cultivèrent de la même façon et avec la même rapidité. La coloration prise par certaine d'entre elles ne tenait point à l'origine, mais à la lenteur avec laquelle s'était effectuée la culture. C'est un fait qu'on peut vérifier tous les jours, même avec des cultures provenant d'une même tuberculose. Le bacille tuberculeux est surtout chromogène sur certains milieux dont la pomme de terre peut être considérée comme le type, et les pigments sont d'autant plus accusés que le développement a été plus lent.

En milieu liquide, la culture provenant de ces diverses variétés de tuberculose humaine furent tout à fait semblables, sauf toutefois pour une variété, celle provenant de l'abcès ganglionnaire de la loge sterno-mastoïdienne.

Lorsqu'on ensemence des bacilles tuberculeux humains sur milieux liquides et transparents, le développement des micro-organismes se fait en surface et à peu près uniquement à la superficie du bouillon; malgré le développement abondant des bacilles, le bouillon reste tout à fait clair, même si des fragments de culture tombent au fond du vase.

Dans le cas qui nous occupe, au contraire, les bacilles tuberculeux, en se développant abondamment, du reste, à la surface du bouillon, en troublaient la limpidité, à tel point que la première fois nous fûmes surpris et crûmes que ce phénomène était dû à l'infection de nos flacons. Il n'en était rien cependant. Le liquide louche fut ensemencé à plusieurs reprises sur gélose, et jamais nous n'eûmes de culture de microbes étrangers. D'ailleurs l'aspect louche du bouillon provoqué par le développement de la culture finit par disparaître à la cinquième génération.

A partir de ce jour, les cultures tirées de ce bacille originel ne différèrent en rien des autres cultures faites avec nos différentes variétés de tuberculose.

Au microscope, et sur préparations faites selon le procédé d'Ehrlich, ou avec le liquide de Ziehl, les bacilles issus de ces diverses sources de tuberculose humaine présentaient quelques dissemblances qui du reste ne persistèrent point.

En faisant comparativement des préparations microscopiques avec les bacilles tuberculeux provenant des ganglions de la gaine sterno-mastoïdienne et du ganglion sous-maxillaire pris chez un strumeux, il nous apparut que les bacilles de la première variété étaient plus volumineux que ceux de la seconde; ils étaient aussi moins adhérents les uns aux autres et on arrivait plus facilement à les séparer, à les dissocier en quelque sorte. Peut-être la substance qui agglutine les bacilles de Koch dans les cultures, et qui en rend l'étalement sur gélose si difficile, substance que nous savons du reste, aujourd'hui, en partie distraire de la masse bacillaire[1], était-elle moins abondante dans le premier cas que dans le second. Au reste ces caractères différentiels furent passagers.

Des cultures pratiquées sur le même milieu avec ces différentes variétés de tuberculose et ensemencées, autant que possible, dans des conditions identiques furent inoculées à des cobayes.

L'âge des cultures inoculées était exactement le même. Pour ne rien abandonner au hasard nous inoculâmes, pour chaque tuberculose, plusieurs cobayes, en ayant soin que chaque animal reçût la même dose. L'inoculation fut toujours pratiquée dans le péritoine. Tous les animaux inoculés moururent dans un laps de temps variant entre 4 et 6 semaines. Parmi les animaux succombant les premiers comme parmi ceux qui résistèrent plus longtemps, il y en avait d'inoculés avec nos différentes races de tuberculose.

Nous avions à cette époque, dans le laboratoire, une tuberculose humaine dont la virulence nous était connue. Nous avons inoculé plusieurs séries de cobayes avec cette dernière et les variétés dont nous avons parlé, en nous servant naturellement de cultures faites dans les mêmes conditions et de même âge. La mort des cobayes inoculés survint sensiblement dans le même temps.

Les lésions constatées à l'autopsie étaient les mêmes, quelle que fût l'origine de la tuberculose ayant servi à l'ino-

1. Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. Essais de vaccination et de traitement, par J. Auclair (thèse de Paris, 1897, p. 57 et suiv.).

culation. Les animaux succombant les premiers présentaient surtout des lésions du foie, de la rate et du grand épiploon avec extension du côté des ganglions rétro-sternaux; le poumon était généralement indemne. Ceux qui succombèrent les derniers avaient, en outre des lésions précédentes plus avancées, des tubercules assez nombreux dans les poumons.

Depuis ces recherches suivies, qui durèrent plus d'une année, nous avons eu, maintes fois, l'occasion d'inoculer, à d'autres fins, nos diverses tuberculoses; nous n'avons jamais constaté de dissemblances durables entre elles.

De cet exposé de nos expériences, nous pouvons conclure que, quelle que soit l'origine de la tuberculose humaine : tuberculose *à marche aiguë* ou tuberculose *à évolution lente*, tuberculose *viscérale* ou tuberculose *chirurgicale*, les cultures qui en dérivent revêtent très vite les mêmes caractères morphologiques, quand on les cultive dans des conditions identiques, et montrent la même virulence vis-à-vis du cobaye.

On pourra nous objecter que le passage des bacilles tuberculeux, à travers l'organisme du cobaye, a exalté la virulence de ceux qui étaient atténués. Mais ce passage a été pratiqué aussi bien pour les variétés qui proviennent d'une tuberculose aiguë que pour celles qui étaient issues d'une tuberculose chronique, et cependant la virulence s'est trouvée la même, après ce passage, dans tous les cas. Si la virulence était renforcée pour les dernières, elle devait l'être aussi pour les premières; le point de départ était différent, le point d'arrivée eût dû l'être également.

L'expérimentation nous a démontré le contraire.

D'ailleurs, dans un cas, et il s'agit d'une tuberculose *scrofuleuse*, l'ensemencement fut fait directement de l'homme au milieu artificiel. Les cultures qui en résultèrent avaient cependant la même virulence que les autres.

Il est difficile d'admettre que la culture sur pomme de terre ait, tout d'un coup, exalté la virulence de bacilles atténués, ce serait aller contre les faits généraux qui nous enseignent que les cultures sur milieux artificiels affaiblissent, plutôt qu'elles n'exaltent, la virulence des microbes.

Nous ne connaissons pas jusqu'ici de bacilles tuberculeux

humains atténués, au sens propre du mot; tout au plus pouvons-nous admettre qu'il y en a d'*affaiblis*. Pour exalter la virulence de ces derniers, point n'est besoin d'avoir recours à des passages nombreux et successifs à travers l'organisme du cobaye; il suffit de les inoculer à un de ces animaux, et, ce dernier une fois mort de tuberculose, d'ensemencer ses organes sur milieu artificiel : sérum, pommes de terre glycérinées. La culture que l'on obtient, à condition qu'elle ait été faite dans des circonstances identiques et soit du même âge, aura une virulence analogue à celle d'une culture de tuberculose, dont l'origine remonte à un processus clinique aigu.

Pour ce qui est des tuberculoses locales, il est difficile de savoir, dans ce processus, ce qui revient à un *affaiblissement momentané des bacilles*, au *petit nombre de micro-organismes inoculés* ou à la *résistance plus grande du terrain*. Peut-être même la question est-elle impossible à trancher d'une façon générale, chaque cas clinique pouvant relever d'un ou de plusieurs de ces facteurs. La pathologie expérimentale nous offre des exemples analogues. On peut, chez des animaux de même espèce, produire une tuberculose lente en ayant recours à l'un des trois facteurs invoqués plus haut : petite dose de bacilles, bacilles momentanément affaiblis par l'ancienneté de la culture, et enfin résistance du terrain. Les deux premiers facteurs sont faciles à réaliser par l'expérimentateur; le secret du dernier nous échappe complètement à l'heure actuelle. Le jour où nous en soupçonnerons le mécanisme, le problème de l'immunité contre la tuberculose ne sera pas loin d'être résolu.

V

LIGATURE EXPÉRIMENTALE
DU CANAL CHOLÉDOQUE
CHEZ LE CHIEN

PAR

M. le Dr LUCIEN LAMACQ

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE BORDEAUX)

La ligature expérimentale du canal cholédoque a été exécutée par un grand nombre de chercheurs qui en ont déterminé avec le plus grand soin les lésions anatomiques consécutives. Notre intention n'est pas de recommencer une fois de plus une description déjà bien faite. Mais la lecture des divers travaux publiés montre que l'accord n'est pas unanime sur tous les points. Les uns considèrent comme constant le développement du tissu fibreux dans le foie; d'autres le nient ou ne reconnaissent que la présence de cellules migratrices en petit nombre; il en est de même pour les phénomènes karyokinétiques.

On s'est aperçu déjà depuis quelques années que la principale origine de ces contradictions était dans le mode opératoire lui-même. Au début de ces expériences, l'antisepsie n'était pas usitée; quand elle le fut, plus tard, elle fut encore bien imparfaite. L'asepsie seule peut mettre à l'abri des erreurs. Admettons que toutes ces précautions soient minutieusement prises; les résultats peuvent encore être faussés. Pratique-t-on la ligature simple du cholédoque? Si on la place trop près du duodénum, elle se trouve dans une zone

que M. Netter a montrée être normalement habitée par de nombreux microbes. L'infection ascendante est donc à peu près certaine. Si la ligature est faite au contraire beaucoup plus haut, est-on à l'abri de cette infection? Pas le moins du monde; la portion du conduit biliaire que ne lave plus le courant de la bile est un excellent terrain de culture où les microbes ne tardent pas à pulluler, et nous savons aujourd'hui combien peu sérieux est l'obstacle qui leur est opposé par une simple ligature. Du reste, cette ligature elle-même se relâche la plupart du temps, la bile reprend son cours, trop faible cependant pour bien laver le cholédoque et l'infection trouve encore un terrain propice à son développement. Voilà pourquoi nous ne pouvons accepter, par exemple, les recherches faites par M. Alonzo sur un lapin opéré par le professeur Ughetti. La ligature du cholédoque s'était relâchée, la bile pouvait encore passer, quoique difficilement, et l'animal avait pu survivre plusieurs mois.

Ce n'est pas tout. Le foie peut être infecté avant l'opération, et nous croyons qu'il l'est en réalité souvent. Il est presque toujours envahi par les coccidies chez le lapin et rien ne dit que les microbes ne profitent pas de cette première atteinte pour pénétrer dans le foie à la suite des coccidies. C'est un point que nous nous proposons d'étudier plus complètement.

Mais nous avons surtout ici en vue le chien. Nous avons étudié le foie de quatre chiens normaux ou paraissant tels; chez deux de ces animaux le foie présentait de nombreux petits foyers de cellules rondes rappelant de tous points les nodules infectieux. Nous n'avons pas essayé de cultures. Mais les résultats que nous avons obtenus dans un de nos cas nous ont montré que ces petits nodules infectieux s'étaient développés et avaient atteint des dimensions beaucoup plus grandes. Ils consistaient alors en foyers arrondis, du volume d'un lobule à peu près, nettement séparés du tissu hépatique voisin, et constitués par un amas de petites cellules rondes à noyau presque nu. Les petits nodules du foie de chien normal étaient situés en des points quelconques du tissu hépatique : dans les espaces portes, autour de la veine sus-hépatique ou en plein lobule.

Nous avons éliminé ces cas et nous avons pu, sur quatre chiens, trouver deux foies, après ligature, sans nodules infectieux; leur étude seule nous servira. Dans un cas, malgré les précautions prises, nous avons trouvé une infection des plus nettes dans les espaces portes, autour des canalicules biliaires.

Pour éviter l'infection ascendante du cholédoque, nous avons sectionné ce canal entre deux ligatures aseptiques. De même que les auteurs qui nous ont précédé, nous n'avons jamais observé l'irruption de la bile dans le péritoine, la ligature est donc toujours restée parfaite. Nous n'avons pas vu de péritonite adhésive, le bout sectionné étant toujours tout à fait libre. Pas d'exsudat sur les anses intestinales comme dans certains cas où l'opération, prétendue antiseptique, avait amené des adhérences de l'intestin (Beloussoff).

Seuls MM. Beloussoff et Steinhaus tuaient leurs animaux. Au cours de ses récentes recherches, M. Gerhardt attend la mort de ses lapins. Cependant l'agonie des animaux est lente; nous savons que le colibacille infecte les divers organes avant la mort. Il est donc préférable de tuer les animaux quand ils commencent à ne plus se nourrir; la piqûre du bulbe a été le moyen employé, le 14ᵉ, le 12ᵉ et le 10ᵉ jour. Notre ami M. Gachet, au cours d'expériences faites dans le laboratoire de M. le professeur agrégé Pachon, a lié le cholédoque à trois chiens qui furent sacrifiés au bout de six heures; les foies de ces animaux nous ont été remis et nous les avons examinés.

Nous avons coloré les coupes du tissu, monté dans la paraffine, au moyen de l'hématéine et de l'éosine. Dans le but d'étudier d'une façon sommaire les processus karyokinétiques possibles, nous avons employé aussi la coloration à la thionine et à l'acide picrique.

Le foie normal du chien présente une lobulation assez nette, les travées hépatiques se distinguent bien. Un caractère particulier est à retenir, parce que nous le trouverons modifié au cours des expériences; les canalicules biliaires

ont un épithélium cylindrique à cellules minces très allongées, à noyau très bien coloré situé près de la paroi; le protoplasma est clair.

La thionine montre d'une façon remarquable les nodules infectieux dont nous avons parlé. Quand ils n'existent pas, on peut remarquer entre les travées, accolés contre les cellules hépatiques, de rares noyaux assez plats; ce sont probablement les noyaux des capillaires sanguins.

Au bout de six heures, il y a déjà des lésions notables. Le foie est gros, congestionné, il s'écoule beaucoup de sang à la section. La vésicule biliaire est distendue, l'animal étant tué six heures après un repas.

C'est autour des gros rameaux veineux et biliaires que les premiers phénomènes se passent. A leur niveau les espaces portes paraissent déjà distendus et envahis par une suffusion de liquide clair.

Les parois fibreuses des vaisseaux sont dissociées; les fibres connectives sont très écartées les unes des autres et leur coloration à l'éosine ne semble pas tout à fait normale. Seules les artères ne sont pas atteintes; leur calibre est aussi resté le même, tandis que celui des canaux biliaires et des veines portes est très dilaté.

Il n'y a dans les espaces interlobulaires ni dans les lobules aucune trace d'infiltration par des cellules rondes.

Les cellules épithéliales des canaux biliaires sont à peu près normales, mais se colorent moins bien. Pas de karyokinèse appréciable.

Dans quelques canalicules, je trouve cependant la lumière obstruée par des cellules épithéliales en grand nombre. Sont-elles tombées de la paroi d'autres régions? C'est possible pour quelques-unes, mais elles sont pour la plupart cubiques et rangées en assises régulières.

Déjà les travées sont plus séparées qu'à l'état normal; les travées voisines des espaces portes paraissent converger vers eux, ce qui est le contraire de l'état normal. En ces points les cellules hépatiques perdent leur forme polyédrique et ressemblent à des cellules cylindriques. Elles se

colorent encore bien, avec un noyau normal, sans dégénérescence.

Sur les lapins et les cobayes on a trouvé à cette période des lésions plus avancées : c'est que ces animaux sécrètent, relativement à leur poids, beaucoup plus de bile que le chien. La pression augmente donc plus vite dans les conduits biliaires et l'on observe plus tôt les foyers de nécrose, par exemple, dont nous nous occuperons plus tard. Cependant j'ai pu en observer dès la sixième heure chez le chien; ils étaient, à la vérité, très rares et incomplètement développés, mais j'avais choisi le chien comme sujet d'expérience dans l'espoir de trouver ces formes de transition que devait produire l'action moins brutale d'une pression biliaire à progression relativement lente.

Ces foyers de nécrose («nekrotische Herde») se trouvent en rapport avec un espace porte. Ils l'entourent complètement ou, plus souvent, ne le touchent qu'en un point.

Ces foyers ressortent sur l'ensemble de la coupe par un aspect réfringent, brillant, spécial. Vers les parties centrales, les cellules ont perdu leur noyau. Avant de disparaître, le noyau se colore mal par l'hématéine, puis sa périphérie se colore seule, enfin il forme une tache claire au sein du protoplasma cellulaire rose pâle. Autour du noyau, le protoplasma s'éclaircit, mais ce phénomène se montre surtout à la périphérie de la cellule. Il y a là comme une masse blanche, vitreuse, difficile à nettement distinguer. En même temps ces cellules sont augmentées de volume. Quelques-unes seulement sont tout à fait incolores ou ne présentent que des granulations roses éparses, vestiges de l'ancien protoplasma.

Entre ces cellules, on aperçoit le réseau plus ou moins bien conservé des capillaires sanguins; les parois de ces capillaires, faiblement colorées, sont brillantes et ressortent bien en opposition avec la couleur blanche des cellules. Il peut y avoir, par places, séparation complète entre le capillaire sanguin et les cellules adjacentes. On observe dans ces capillaires des globules sanguins dont le diamètre atteint celui du vaisseau; ces globules sont souvent déformés,

allongés. Enfin, dans les parois des capillaires on voit quelques rares noyaux colorés par l'hématéine. Avec les globules rouges on trouve des globules blancs en petit nombre, à noyau rond, fortement coloré.

Autour de ces foyers, les cellules sont très colorées par l'éosine et serrées les unes contre les autres, à granulations assez grosses, présentant parfois des vacuoles incolores.

On ne voit pas d'infiltration par des cellules rondes autour de ces foyers. On peut compter les globules blancs que l'on y rencontre.

Période tardive. — Comme tous les observateurs l'ont noté, l'animal qui a subi la ligature du cholédoque maigrit rapidement. Les urines sont abondantes les premiers jours (W. Legg). M. Rendu en conclut qu'au début de l'ictère les reins exagèrent leur fonctionnement pour suppléer à l'insuffisance de la dépuration hépatique.

Ces urines, d'abord verdâtres, ne tardent pas à devenir incolores et à diminuer de quantité. Les matières fécales sont grises et d'une odeur infecte.

Le chien étant tué par piqûre du bulbe, le foie est pris et de petits morceaux sont immédiatement plongés dans le liquide de Müller et dans l'alcool.

Le foie est rouge brun, congestionné, augmenté de volume (Steinhaus, Gouget). La vésicule biliaire est distendue par un liquide foncé, épais, filant, contenant beaucoup de mucus, et des cellules épithéliales. Il est stérile; mais cela prouve-t-il qu'il l'a toujours été?

Les bords du foie sont verdâtres. La consistance n'est pas altérée au douzième jour, sauf dans les foies infectés; ceux-ci sont ramollis.

A la surface, on voit des taches verdâtres, petites, correspondant aux foyers de nécrose, découverts par Charcot et Gombault, ainsi que le reconnaissent les Allemands eux-mêmes. M. Gouget attribue leur connaissance à Von Wittich.

M. Gouget, dans son excellente thèse, s'est occupé incidemment, mais avec beaucoup de mérite, des lésions hépa-

tiques dues à la ligature du cholédoque. Nous avons retrouvé chez le chien les foyers de nécrose tels qu'il les décrit.

La plupart sont de forme arrondie ou ovulaire, auprès des espaces portes le plus souvent. Nous n'avons pas observé de grands foyers intéressant un grand nombre de lobules.

La zone périphérique du foyer de nécrose est plus foncée que le parenchyme normal, la zone centrale est très claire, de sorte qu'on peut la reconnaître à l'œil nu, en regardant la coupe par transparence.

Dans cette zone centrale, incolore, on ne distingue d'abord qu'un réseau dont les mailles paraissent vides. Les fils de ce réseau sont épais et brillants, et les mailles ont à peu près la forme des cellules hépatiques, mais plus volumineuses. On peut reconnaître que ces mailles ne sont pas vides, mais qu'elles contiennent encore les cellules altérées, car on trouve à leur niveau une réfringence spéciale. A mesure qu'on se rapproche de la périphérie, les cellules montrent quelques granulations rosées dont la coloration est due à l'action de l'éosine sur l'ancien protoplasma. Puis le noyau apparaît lui-même, encore incolore et volumineux. Les mailles représentent donc bien les cellules hépatiques altérées.

M. Laffitte (cité *in* th. Gouget), ayant observé les foyers nécrotiques dans l'intoxication alcoolique expérimentale, avait pensé que les mailles représentaient les capillaires dilatés. Mais on est depuis revenu à l'opinion ancienne que nous croyons indiscutable. Comme M. Chambard, comme M. Gouget, nous avons trouvé toutes les formes de transition entre ces mailles et les cellules hépatiques normales en allant du centre du foyer vers la périphérie.

Mais à quoi est dû le réticulum du foyer de nécrose? Pour M. Chambard, c'est une zone cuticulaire des cellules; Charcot et Gombault pensent que ce sont des capillaires sanguins, opinion partagée par Foà et Salvioli. Pour Beloussow, ce sont des canalicules biliaires.

Or ici encore nous trouvons toutes les transitions. A la périphérie, les capillaires sanguins sont gorgés de sang et on peut par places les trouver séparés des cellules hépatiques,

on peut distinguer leurs fines parois. A mesure qu'on se rapproche du centre du foyer, ces capillaires sanguins s'aplatissent et se vident. Enfin leurs parois s'accolent et ils forment le réseau central du foyer. Mais si on examine de près ce réseau central, on voit que les fils en sont plus épais que dans la zone périphérique; enfin il se dédouble en certains points et laisse voir quelques rares globules rouges. Il correspond donc aux capillaires sanguins dont les parois sont pressées, accolées par les cellules hépatiques altérées et très augmentées de volume.

Il ne saurait donc y avoir de doute.

Quelle est la lésion exacte des cellules hépatiques?

Il est difficile de donner une réponse précise, et les opinions varient avec les auteurs.

L'acide osmique a montré à Gerhardt que les vacuoles n'avaient pas de graisse dans leur contenu. Il admet plutôt une dégénérescence hyaline, quoique ce ne soit pas véritablement celle qui a été décrite par Recklinghausen.

Je n'ai pas pu observer dans les foyers de nécrose les leucocytes nombreux trouvés par Gerhardt chez ses lapins. Il aurait même vu quelques globules blancs à l'intérieur des cellules nécrosées.

A la périphérie du foyer de nécrose, les capillaires sont le plus souvent gorgés de sang. Mais en aucun point nous n'avons vu l'infiltration par des cellules embryonnaires.

Gerhardt a trouvé à la périphérie du foyer de nécrose une hyperplasie notable du tissu connectif. D'accord en ceci avec M. Gouget, je ne l'ai pas observée chez mes chiens. Dans l'un des foies seulement je l'ai trouvée très développée autour des espaces portes, mais il y avait eu infection par un microbe indéterminé. Gerhardt a vu le tissu interstitiel tellement développé après 4 jours qu'il atteignait le tiers des dimensions du lobule! En outre Steinhaus observe quelques foyers de thrombose veineuse. Nous ne les avons pas non plus retrouvés et ils nous paraissent être un phénomène d'ordre infectieux.

Mais pour Gerhardt ce tissu conjonctif néoformé est *indépendant des foyers* de nécrose et n'aurait donc rien à voir

avec la résorption de ces foyers admise par plusieurs auteurs.

Ces foyers ne comprenant souvent que quelques cellules, on peut admettre leur disparition ultérieure sans cicatrices. Du reste le chien ne vit pas assez longtemps pour qu'on puisse voir ce tissu cicatriciel. Il est donc inutile d'admettre sa formation possible chez cet animal, puisque, au douzième jour, il n'y a pas d'infiltration embryonnaire des foyers s'il n'y a pas infection.

Comme nous, Gerhardt n'a pas vu les faits de karyokinèse observés par Steinhaus dans les cellules hépatiques. Il a vu quelques rares figures karyokinétiques à la périphérie des foyers.

En revanche Gerhardt a vu un grand nombre de cellules hépatiques avec plusieurs noyaux. Cependant, en dehors des foyers de nécrose, les cellules sont plutôt petites. A la périphérie de ces foyers, on peut, il est vrai, rencontrer des cellules à plusieurs noyaux; ce sont des cellules très grandes. On confond souvent avec elles des cellules hépatiques accolées par la pression et dont les lignes de séparation sont difficiles à trouver. On y arrive cependant avec l'objectif à immersion.

J'ai vu plusieurs figures karyokinétiques dans les cellules de l'épithélium biliaire. M. Toupet ne les admet qu'en ce point. La multiplication de ces cellules est parfois telle que la lumière du canalicule en est obstruée. Et cet épithélium, qui, à l'état normal chez le chien, est formé de cellules très allongées, devient cubique sous l'influence de la stase biliaire. En même temps le protoplasma se colore mal autour du noyau et prend un aspect qui n'est pas sans ressemblance avec celui des cellules hépatiques des foyers de nécrose.

Enfin on peut voir assez fréquemment des cellules hépatiques dans l'intérieur des veines au milieu des globules sanguins. Elles y pénètrent par effraction; j'ai pu, sur plusieurs préparations, suivre très exactement leur marche à travers la paroi dissociée du vaisseau.

Bien des théories ont été mises en avant pour expliquer la formation des foyers de nécrose. Je n'ai pas à les passer

toutes en revue. Je dois cependant critiquer quelques expériences faites à ce sujet.

Il faut noter en premier lieu que l'injection des matières colorantes par la veine porte, par le cholédoque, par les veines sus-hépatiques ne pénètre pas dans le foyer de nécrose. Il y a donc obstruction complète des canalicules sanguins et biliaires à ce niveau.

Foà et Salvioli, Beloussow admettent l'action simple de la pression biliaire. Lahousse rejette cette action pour n'admettre que des phénomènes chimiques. Steinhaus montre que la bile travaille mécaniquement et chimiquement. Il y a en même temps rétrécissement des voies sanguines du foyer, d'où altérations de la nutrition et de la fonction.

La bile stagnante, non éliminée, agirait sur des cellules ainsi affaiblies.

Mais pour Gerhardt, la pression n'aurait aucune action. Il n'a jamais pu produire de foyers de nécrose par l'injection dans le cholédoque de liquides chez les animaux vivants.

Chez un animal (lapin) il fait la ligature du cholédoque, puis il fait une fistule d'un conduit et mesure la pression. Il trouve, aussitôt après, 1 centimètre d'eau; huit heures et demie après, 4 centimètres d'eau; 22 heures après, 2 centimètres d'eau de pression.

Il voit de nombreux foyers nécrotiques chez cet animal.

Ensuite il fait pendant 25 minutes une injection d'eau salée à 50 centimètres d'eau de pression. Il ne trouve pas de nécrose et constate que la pression n'agit pas. L'argument ne nous paraît pas suffisant. La dégénérescence de la cellule hépatique dans le foyer de nécrose ne peut se faire ainsi en 25 minutes. C'est un processus vital, et l'énorme augmentation de la pression dans les voies biliaires ne saurait compenser la diminution de temps, 25 minutes au lieu de 22 heures.

Il ne faut donc pas à notre avis rejeter l'influence de la pression et de la stase.

Du reste M. Gouget a bien remarqué que dans ses premières expériences, où il se contentait d'une ligature simple du cholédoque, les foyers de nécrose étaient relativement rares

— ou pouvaient manquer — c'est qu'alors la ligature s'était desserrée et permettait un petit écoulement de la bile.

L'action chimique de la bile paraît incontestable. Si nous répétons avec Gerhardt l'expérience de Steinhaus qui consiste à plonger un morceau de foie dans de la bile, un autre dans une solution salée à 0,6 p. 100, au bout de six heures les morceaux sont incolorables dans le premier morceau.

Mais peut-on comparer l'action de la bile sur des cellules hépatiques mortes et sur des cellules vivantes ?

Quoi qu'il en soit, on sait que des foyers de nécrose analogues ont été vus dans certains empoisonnements, phosphore, arsenic (Podwyssozki, Kronig), alcool (Afanassiew Laffite, Ziegler), et dans ces cas l'action chimique ne saurait être mise en doute.

En somme, il résulte de nos recherches que *chez le chien :*

1° On peut observer, avant toute intervention, des nodules infectieux dans le foie ; ces nodules peuvent altérer les résultats des expériences.

2° Les foyers de nécrose, quoique rares, peuvent être bien étudiés.

3° Les fils de ces réseaux nécrotiques sont constitués par des capillaires sanguins.

4° Il faut rejeter toute expérience où seule la ligature simple a été effectuée, parce que le cours de la bile n'est pas complètement arrêté et que l'infection ascendante est à peu près certaine, comme on peut le reconnaître dans les descriptions des auteurs.

5° Enfin, toujours chez le chien, il n'y a pas de développement de tissu conjonctif après section aseptique du cholédoque entre deux ligatures. Donc pas de néocanalicules biliaires.

6° Les figures karyokinétiques ne paraissent pas exister dans les noyaux des cellules hépatiques. On en observe dans les cellules des canalicules biliaires.

7° Pas de formation de thrombose veineuse qui paraît être en rapport avec une infection.

BIBLIOGRAPHIE

ALONZO, *Riforma medica*, 1893, t. 3.
BELOUSSOW, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.*, 1881, p. 200.
CHAMBARD, *Arch. de physiol.*, 1877.
CHARCOT et GOMBAULT, *Arch. de physiol.*, 1876.
FOA et SALVIOLI, *Arch. per le sc. med.*, 1878.
GERHARDT, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.*, 1892.
GOUGET, Thèse Paris, 1894-95.
LAHOUSSE, *Archives de biologie*, VII.
STEINHAUS, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak.*, 1891, p. 432.
TOUPET, *Soc. anat.*, 1887.

On trouvera la plupart des mémoires bien résumés par Alonzo, Gerhardt, Steinhaus et Gouget.

VI

NOTE SUR LA PRATIQUE
DE LA PHOTOMICROGRAPHIE

Par M. P. POLIER
Externe des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE DE DERMATOLOGIE ET DE SYPHILIGRAPHIE DE TOULOUSE)

Deux procédés s'offrent à nous lorsque nous voulons reproduire l'image donnée par le microscope : le *dessin* et la *photographie*.

Le dessin, avec ou sans l'aide de la chambre claire, est un procédé simple mais lent et infidèle qui ne donne pas de grandes garanties d'exactitude.

La plaque sensible au contraire reproduit exactement ce qu'elle voit, sans erreur d'interprétation possible. De plus, l'image ainsi obtenue peut être multipliée à volonté soit par les procédés ordinaires aux sels d'argent, soit par les tirages typographiques aux encres grasses.

Malheureusement ces avantages sont compensés par la complexité et le coût excessifs des appareils photomicrographiques construits par la plupart des fabricants.

Nous nous proposons de montrer qu'il n'est pas nécessaire de s'embarrasser d'un pareil matériel pour obtenir d'excellents photogrammes des préparations histologiques bactériologiques, — un bon microscope, — une chambre noire du modèle le plus simple et une lampe quelconque suffisent amplement.

C'est ainsi qu'avec les ressources d'un budget très restreint nous avons pu organiser dans le laboratoire de M. Au-

dry une installation qui nous a permis de produire des épreuves très satisfaisantes.

Nous décrirons d'abord les appareils dont nous nous sommes servi, et les qualités que doivent remplir ceux que l'on pourrait employer à un usage semblable. Après quoi, nous exposerons la technique que nous avons suivie.

Nous nous placerons à un point de vue purement pratique, nous abstenant de considérations théoriques que le lecteur désireux d'approfondir ce sujet trouvera exposées dans les ouvrages spéciaux parmi lesquels nous citerons le traité encyclopédique de photographie de M. C. Fabre et le traité du microscope du Dr Van Heurck.

Avant de décrire en détail les appareils et les opérations nécessaires pour obtenir un cliché, indiquons sommairement le principe de la photomicrographie.

Tout appareil quel qu'il soit se compose essentiellement :

D'une source lumineuse, pour éclairer la préparation;

D'un microscope, pour en projeter une image réelle et grossie;

D'une chambre noire, pour recueillir cette image sur la plaque sensible à l'abri de la lumière extérieure.

On peut disposer ces éléments de deux manières différentes de façon à constituer un appareil vertical ou un appareil horizontal.

L'appareil horizontal est le plus facile à réaliser; de plus, il présente certains avantages : il est plus stable, moins sujet aux vibrations, surtout lorsqu'on utilise le maximum de longueur du soufflet de la chambre noire pour obtenir de forts grossissements.

D'ailleurs l'appareil horizontal permet aussi bien que le vertical l'emploi des objectifs à immersion; — même à immersion dans l'eau.

Le microscope est la partie la plus importante de l'appareil, c'est de lui que nous nous occuperons en premier lieu.

Voyons donc quelles sont les conditions que doit remplir un microscope pour se prêter à la microphotographie.

Le microscope comprend deux parties :

Une partie mécanique, monture, ou stativ servant de support à la partie optique.

Le stativ destiné à la photographie devra être monté sur pied à charnière permettant d'amener le tube à la position horizontale, puisque c'est l'appareil horizontal que nous adoptons.

La mise au point devra être à mouvement rapide par une crémaillère, et à mouvement lent par vis micrométrique.

Enfin et c'est là le point le plus important, la monture devra être pourvue d'appareil d'éclairage ou condensateur Abbé — avec diaphragme iris. — Cet instrument est absolument indispensable surtout lorsqu'on aborde les forts grossissements. Sans condensateur, la lumière est insuffisante et il est impossible de graduer convenablement l'éclairement de la préparation, ce qui est d'une importance capitale, ainsi que nous le verrons plus loin.

Les microscopes non munis d'appareil d'éclairage possèdent bien un diaphragme tournant sous la platine, mais son action est toute différente de celle du diaphragme du condensateur et absolument insuffisante pour la photographie.

Il n'est pas nécessaire que le condensateur soit du grand modèle ni qu'il soit achromatique mais il doit pouvoir se rapprocher ou s'éloigner à volonté de la préparation par un mécanisme quelconque, vis ou crémaillère.

Nous nous sommes servi pour nos photographies d'un stativ n° II^a de Leitz, à pied brisé avec un condensateur Abbé petit modèle. Cette monture est suffisante, mais strictement suffisante ; c'est la plus simple que l'on puisse employer.

Certains stativs possèdent une platine à chariot permettant d'explorer méthodiquement la préparation et de centrer exactement le point à reproduire, par la simple manœuvre de deux pignons.

Ce dispositif est extrêmement commode surtout lorsqu'on aborde les forts grossissements. Néanmoins on peut y suppléer par beaucoup de patience.

La partie optique se compose de l'objectif qui donne une image réelle de l'objet et de l'oculaire qui reprend cette image pour l'amplifier.

On peut donc se servir de l'objectif seul pour projeter l'image de la préparation sur la plaque sensible ou bien employer l'objectif ou l'oculaire.

L'objectif employé seul donne en effet une image très nette, mais aussi très petite. Pour qu'elle présentât une surface suffisante, il faudrait allonger démesurément l'appareil, ce qui serait incommode; de plus, les objectifs apochromatiques, et ce sont justement les meilleurs, ne peuvent être séparés de leur oculaire avec lequel ils forment un tout complet.

Il y a donc avantage à employer le microscope muni de l'oculaire ; dans ce cas, l'image est très nette et d'une dimension suffisante. A 50 centimètres de l'oculaire, une plaque 13×18 est complètement couverte.

Les fabricants fournissent deux catégories d'objectifs :

Les objectifs achromatiques et les objectifs apochromatiques de construction plus parfaite.

Les objectifs achromatiques doivent être rejetés. Ils présentent plusieurs défauts qui les rendent impropres à l'obtention d'une bonne photographie.

Ils ont la plupart du temps un foyer chimique ; on peut le supprimer en opérant en lumière monochromatique, mais alors le temps de pose est augmenté dans des proportions considérables.

Ils ont aussi un champ très courbe qui ne permet pas d'avoir une netteté uniforme sur toute l'étendue de la plaque. Il faut sacrifier ou le centre ou les bords de l'image : dans les deux cas, le résultat est imparfait [1].

Les objectifs achromatiques s'emploient avec les oculaires dits de Huygens.

Les objectifs apochromatiques d'invention récente donnent des images d'une grande perfection et d'une extrême finesse.

Ils n'ont pas de foyer chimique, on peut donc se servir

1. Cela est vrai surtout des objectifs à sec; les objectifs achromatiques à immersion homogène construits généralement avec plus de soin et d'après les formules qui se rapprochent de celles des apochromatiques, permettent d'obtenir de bonnes épreuves,

Les 1/12 à immersion de Leitz et de Zeiss nous ont donné de très bons clichés.

de la lumière blanche ou colorée sans que le résultat final en soit affecté.

Leur champ est très plat, l'image est nette jusqu'au bord, si la mise au point a été bien faite.

Les objectifs apochromatiques doivent être employés avec les oculaires compensateurs.

En effet, l'objectif apochromatique ne peut donner seul des images correctes. Il possède des aberrations chromatiques considérables et voulues, qui sont corrigées par les aberrations inverses de l'oculaire qui les compense.

Il résulte de cela qu'il faut aussi bien éviter d'employer un objectif apochromatique avec un oculaire d'Huygens, qn'un objectif achromatique avec un oculaire compensateur.

Dans les deux cas, on obtiendra une image défectueuse.

Il faut encore observer une autre précaution dans l'usage des apochromatiques. Ces objectifs sont construits pour une longueur de tube déterminée qui est de 16 centimètres pour les microscopes continentaux et 25 centimètres pour les microscopes anglais. Ce chiffre est d'ailleurs gravé sur la monture.

Cela veut dire *que la longueur du tube mesurée depuis l'embase de l'objectif jusqu'au bord supérieur sur lequel repose l'oculaire doit mesurer exactement 26 centimètres.*

On devra donc tirer le tube intérieur du microscope de façon à obtenir cette longueur exacte, et la mesurer soi-même sans se fier aux graduations gravées quelquefois sur le tube à tirage, car elles ne comprennent pas toujours l'épaisseur du revolver ou de tout autre accessoire qui peut avoir été ajouté après coup.

Or, une différence de 3 ou 4 millimètres dans la longueur du tube, suffit pour altérer la netteté de l'image dont l'imperfection peu apparente à l'observation directe s'accentue énormément sur le cliché.

Certains opticiens ont construit des oculaires spéciaux pour la photographie. Ces oculaires dits de projection sont compensés de façon à s'accoupler aux objectifs apochromatiques. Ils sont assez coûteux et leur emploi n'offre pas d'avantages. Ils ont en outre l'inconvénient d'exiger un très

long tirage pouvant aller jusqu'à 2 mètres. Leur fabrication a été abandonnée par la plupart des constructeurs; ce qui est la meilleure preuve de leur inutilité.

La photomicrographie n'exige pas la possession d'un grand nombre d'objectifs, et la gamme des grossissements usuels peut être obtenue avec trois instruments seulement, car en faisant varier le tirage de la chambre noire on peut faire varier dans de grandes proportions le grossissement obtenu avec une même combinaison : un objectif apochromatique de 16 millimètres, un objectif apochromatique de 4 millimètres, un objectif achromatique à immersion homogène de 1/12 de pouce et les deux oculaires extrêmes de la série permettent d'avoir tous les grossissements variant de 60 à 2000 diamètres.

Chambre noire.— La chambre noire pourra être d'un format quelconque, mais il n'est guère utile de dépasser 13 × 18 centimètres.

Pour couvrir un format supérieur, il faudrait arriver à des longueurs de soufflet dépassant 50 centimètres ce qui rendrait nécessaire une transmission de mouvement pour la manœuvre de la vis micrométrique et enlèverait à notre appareil son caractère de simplicité et d'économie.

Dans la plupart des cas, on n'a guère besoin de dépasser le format 9 × 12 et il n'y a aucun intérêt à amplifier démesurément une image qui ne donnera pas pour cela plus de détails.

Ajoutons que l'éclairement de l'image diminue très rapidement à mesure qu'augmente la surface couverte; ce qui accroît beaucoup la difficulté de la mise au point et le temps de pose.

Nous employons pour notre appareil une chambre noire française 13 × 18 à double crémaillère. La planchette d'objectif est fixe; c'est le corps d'arrière qui se déplace pour allonger ou raccourcir le soufflet.

Les chambres dites Anglaises ne sauraient convenir ici, ou du moins seraient très incommodes, car dans ce type le mouvement s'effectue par l'avant.

Nous avons remplacé la planchette d'objectif par une planchette spéciale percée à une hauteur convenable, d'une ouverture circulaire par laquelle peut passer *librement* le tube du microscope, — tout autour de cette ouverture est fixé un manchon d'étoffe imperméable à la lumière, qui une fois attaché autour du tube du microscope par une ficelle ou un anneau de caoutchouc, forme entre les deux instruments un joint étanche mais souple permettant d'effectuer la mise au point.

Il faut éviter absolument tout contact entre le tube du microscope et la chambre noire, afin que les mouvements ou vibrations imprimés à celle-ci pendant la manipulation des châssis ne puissent se transmettre au microscope et détruire la mise au point. Pour la même raison, le tissu du manchon devra être très souple et n'exercer aucun effort sur le tube.

Pour supporter la chambre noire et le microscope, constituant par leur réunion l'appareil photomicrographique, nous avons fait construire un support très simple.

C'est une sorte de banc, composé de deux planches longues de 1 mètre, larges de 0 m. 08 et épaisses de 0 m. 03. Ces 2 planches reposent à plat sur deux tasseaux vissés à leurs extrémités et maintenant entre elles un écartement de 0 m. 01 environ.

Au milieu du banc et sur toute sa longueur règne donc une fente de 1 centimètre de large par laquelle passera la vis de la chambre noire qui peut ainsi être fixée en un point quelconque du support et coulisser en arrière lorsqu'on veut la séparer du microscope.

Le microscope est immobilisé sur le banc au moyen de deux liteaux de 0 m. 20 de long. L'un vient s'appuyer transversalement sur le pied en fer à cheval, l'autre est placé au-dessous du banc, parallèlement au premier. Ils sont traversés en leur milieu par un boulon en cuivre muni d'un écrou à oreille qui permet d'exercer une pression énergique.

Source lumineuse. — Les diverses sources lumineuses que l'on peut employer se divisent en 2 grandes catégories :

les sources naturelles, c'est-à-dire la lumière du soleil directe ou diffusée par le ciel, et les sources artificielles.

La lumière solaire est incontestablement la plus puissante, mais son emploi est d'un maniement très délicat et nécessite l'usage d'un héliostat coûteux et délicat à régler.

Nous n'en avons pas fait usage, nous n'en parlerons pas plus longuement.

Les diverses sources artificielles de lumière ont l'immense avantage d'être toujours à la disposition de l'opérateur; moins puissantes que la lumière solaire, elles exigent des temps de pose plus prolongés, mais en somme le résultat obtenu est aussi parfait.

Nous avons usé successivement du pétrole, du gaz sous ses diverses formes, bec papillon, bec Bengel, bec Aüer, albo-carbon, et nous avons toujours réussi.

C'est avec le bec Aüer que le temps de pose est le plus réduit, car il donne une lumière très photogénique. Il n'est surpassé que par l'acétylène qui, à pouvoir éclairant égal, est 8 fois plus actinique; on devra lui donner la préférence toutes les fois qu'on le pourra, car il est toujours supérieur même à la lumière Drummond.

Il est bon que l'appareil lumineux, quel qu'il soit, puisse s'élever et s'abaisser à volonté de façon à pouvoir être mis exactement sur le prolongement de l'axe optique du microscope. Nous nous sommes servis constamment d'une lampe à gaz du type dit lampe d'horloger, pouvant coulisser sur une colonne en cuivre portée par un pied très lourd; on peut y adapter n'importe quel bec.

On pourrait, pour éclairer la préparation, se contenter de placer la lampe directement en face du microscope, mais pour obtenir un éclairement convenable, il faudrait la rapprocher beaucoup et il s'ensuivrait un échauffement qui pourrait être préjudiciable aux appareils. Pour éviter cela, on intercale entre la flamme et le microscope une lentille qui concentre la lumière au niveau du diaphragme du condensateur, on a substitué ainsi à la flamme son image réelle qui est à peu près aussi éclairante et qui chauffe beaucoup

moins; on pourra donc la rapprocher à volonté tout en maintenant la lampe à une certaine distance.

La lentille destinée à cela doit avoir un diamètre de 15 à 20 centimètres; comme son prix est assez élevé, nous lui substituons un ballon sphérique de même diamètre rempli d'eau. Cette eau peut être remplacée par une solution colorée quelconque, ce qui est très précieux, lorsqu'on fait usage des plaques orthochromatiques.

Si on se sert de la lumière Drummond, il est utile de remplir le ballon avec la solution suivante :

Solution suturée d'alun de potasse.	ââ Q. S.
Glycérine	

Ce mélange possède la propriété d'arrêter les rayons calorifiques très intenses émis par le chalumeau et qui ne manqueraient pas de nuire au microscope, malgré la distance qui les sépare; avant de passer à l'exposition de la technique des opérations, nous dirons brièvement quelques mots des qualités que doivent présenter les préparations pour donner de bons clichés.

Les coupes doivent être minces et d'autant plus minces que le grossissement est plus fort.

La coloration ne doit pas être trop faible; autrement il est impossible ou du moins très difficile d'obtenir un cliché vigoureux.

Avant la découverte de l'orthochromatisme, certaines colorations donnaient lieu à des échecs à peu près certains. Il n'en est plus de même maintenant et avec un peu de soin il est facile de reproduire aussi bien une préparation colorée au bleu de méthylène qu'une autre colorée au carmin.

Les coupes colorées avec les divers carmins alunés ou boratés, picro-carmin, etc., peuvent très bien être photographiées avec les émulsions ordinaires du commerce.

Le bleu polychrome de Unna combiné avec le tannin orange donne aussi de magnifiques résultats; c'est certainement le meilleur colorant à employer pour les préparations destinées à être photographiées.

Les divers bleus exigent l'emploi des plaques orthochro-

matiques; les plaques série A de la maison Lumière sont les plus recommandables dans ce cas, mais il faut bien se souvenir qu'elles ne donnent de bons résultats que si l'on emploie concurremment un écran coloré, en jaune orange de préférence; on peut interposer un verre jaune entre la lampe et le condensateur, mais il est beaucoup plus simple de remplir le ballon de verre avec une solution colorée de bichromate de potasse par exemple. La liqueur de Müller que l'on trouve dans tous les laboratoires convient merveilleusement pour cet usage.

Il faut la diluer dans des proportions plus ou moins considérables, suivant l'effet que l'on veut obtenir, et tenir compte de l'intensité de la coloration dans la détermination du temps de pose.

Technique. — Maintenant que nous connaissons les diverses parties de notre appareil, nous allons décrire les opérations à effectuer pour obtenir un cliché.

Mise en place de l'appareil. — Avant de commencer à installer l'appareil, on devra s'assurer que la table sur la-



quelle il sera posé est bien stable et n'est pas exposée à des vibrations qui troubleraient la netteté de l'image.

La meilleure combinaison pour éviter cet inconvénient consiste à prendre comme support, non pas une table reposant sur le plancher que l'opérateur lui-même fait trembler continuellement, mais une planche fixée au mur par des

consoles en fer; on peut ainsi circuler dans le laboratoire pendant la pose sans craindre de compromettre le résultat.

Après avoir déterminé ainsi l'emplacement de l'appareil, on fixe le microscope à une extrémité du banc décrit plus haut, de façon à ce que l'axe du tube couché horizontalement soit parallèle à celui du banc; le miroir sera supprimé ou écarté sur le côté.

On n'oubliera pas de régler exactement la longueur du tube qui doit être de 0 m. 16, comme nous l'avons déjà dit.

On place ensuite la source lumineuse à peu près dans le prolongement de l'axe optique du microscope, ainsi que le ballon plein d'eau destiné à concentrer la lumière.

Le ballon doit être à peu près à égale distance du microscope et de la source lumineuse, cette distance étant environ égale au diamètre du ballon lui-même.

Éclairage de la préparation. — Supposons maintenant que l'on veuille reproduire une préparation avec l'objectif apochromatique de 4 millimètres.

On fixe la préparation sur la platine à l'aide des volets et on cherche avec l'objectif de 4 millimètres à centrer exactement le point intéressant.

La préparation est alors fixée définitivement et on n'y touche plus.

Puis on substitue à l'objectif de 4 millimètres un objectif de faible pouvoir, un apochromatique de 16 millimètres par exemple ou un n° 3 achromatique, peu importe; après avoir mis au point avec cet ectif, on ferme presque complètement le diaphragme du condensateur, et alors en faisant varier la distance entre celui-ci et la platine, il arrive un moment où l'on aperçoit nettement dans le champ l'image de la source lumineuse.

Cette image étant obtenue, on cherchera à amener dans le champ la portion la plus lumineuse et la plus homogène de la flamme, ce qui s'obtient facilement en déplaçant convenablement celle-ci.

En somme, cette manœuvre a pour but non pas seulement de rechercher le point le plus lumineux de la flamme,

mais surtout d'amener l'image de celle-ci à se peindre sur le même plan que la préparation.

Ce n'est que par la réalisation de cette condition que l'on peut obtenir la résolution des fins détails de structure, comme on peut aisément s'en rendre compte en photographiant les diatomées servant de test-objet.

Lorsqu'on ne reproduit que des préparations ordinaires d'histologie, la stricte coïncidence des deux images : celle de la flamme et celle de l'objet, n'a pas autant d'importance. Elle est même impossible à réaliser lorsqu'on se sert du bec Auër, car alors on photographierait le réseau formé par les fils du manchon incandescent.

Pour éviter cela, on éloignera le condensateur jusqu'à ce que le champ devienne uniformément éclairé et que le réseau ait disparu.

Cela fait, on remet en place l'objectif de 4 millimètres et on règle l'ouverture du diaphragme.

Cette opération est très importante et c'est d'elle que dépend le succès. Si le diaphragme est trop grand, l'objet est noyé dans un brouillard lumineux et l'on n'obtient qu'un cliché flou et sans vigueur.

Si au contraire il est trop petit, tous les contours de l'image sont bordés par des franges de diffraction qui nuisent beaucoup à la netteté et sont d'un effet fâcheux, en même temps la durée de la pose est considérablement augmentée.

Pour déterminer l'ouverture du diaphragme donnant un éclairement convenable, on enlève l'oculaire.

On aperçoit alors au fond du tube deux cercles inégalement éclairés. Le plus grand, faiblement lumineux, représente le champ de l'objectif, le plus petit très brillant est donné par le diaphragme.

On manœuvrera ce dernier jusqu'à ce que *le diamètre du cercle intérieur soit le tiers de celui du cercle extérieur*.

On obtient ainsi l'éclairage optimum et en remettant l'oculaire, on constate que l'image apparaît avec une netteté parfaite et se détache vigoureusement sur le fond.

Si l'objectif est à correction, et c'est le cas de la plupart des apochromatiques de 4 millimètres de foyer, on manœuvre

la bague molletée dans un sens ou dans l'autre jusqu'à ce que l'objet présente le maximum de netteté dans les plus fins détails de sa structure.

Il ne reste plus qu'à projeter l'image sur la plaque sensible.

Projection de l'image. — On visse la chambre noire sur le banc de façon à ce que le tube du microscope passe par l'ouverture pratiquée dans la planchette, après quoi on relie les deux instruments au moyen du manchon en étoffe, en évitant toute infiltration de lumière.

Si le microscope a été bien placé, c'est-à-dire si son axe optique est perpendiculaire au plan de la glace dépolie, on verra se peindre au milieu de celle-ci l'image de la préparation.

Le cercle représentant le champ de l'objectif est d'autant plus grand que la longueur du soufflet est plus considérable; c'est donc en manœuvrant la crémaillère de la chambre noire que l'on en règle la dimension, suivant le format de plaque dont on dispose.

Mise au point. — La mise au point se fait par la vis micrométrique du stativ et non par la crémaillère de la chambre noire.

C'est une opération des plus délicates à cause du peu d'éclairement de l'image — elle ne peut être menée à bonne fin qu'avec l'aide d'une forte loupe achromatique montée de préférence sur coulant hélicoïdal.

Lorsqu'on ne dépasse pas des grossissements de 80 centimètres, on peut faire la mise au point sur une glace dépolie à grains très fins. Il est bon d'en augmenter la transparence en l'enduisant de vaseline sur le côté mat.

Si l'on emploie des grossissements considérables il faut remplacer la glace dépolie par une glace polie portant sur sa face intérieure un trait gravé au diamant — on met la loupe au point sur ce trait et on examine alors directement l'image aérienne de l'objet en appuyant la loupe contre la glace polie.

On manœuvre la vis micrométrique jusqu'à ce que cette

image soit absolument nette — la mise au point est alors parfaite.

Dans les cas où l'amplification atteinte est excessive, pour la reproduction des bactéries par exemple, il ne faut pas se contenter d'une première mise au point. Il faut attendre 15 à 20 minutes et vérifier de nouveau si elle n'a pas varié. L'échauffement de la monture du microscope par la source lumineuse produit souvent des dilatations qui suffisent pour détruire la netteté. Ce n'est que lorsque l'appareil est en équilibre de température que la fixité de la mise au foyer est assurée.

Exposition. — Pour procéder à l'exposition de la plaque, on glisse doucement le châssis dans sa coulisse en ayant bien soin de ne provoquer dans l'appareil aucun mouvement intempestif qui viendrait tout déranger, puis on découvre la plaque en faisant glisser le rideau du châssis et en notant le moment où se fait cette opération. Comme le temps de pose est assez long, il est inutile d'intercepter la lumière par un obturateur quelconque. Les quelques vibrations provoquées par l'ouverture du rideau s'éteignent assez vite pour ne pas influer sur la netteté du cliché, de même on arrêtera l'action des rayons lumineux en fermant les châssis. — Quelle devra être la durée de la pose?

Temps de pose. — Le temps de pose est fonction d'un si grand nombre de facteurs qu'il est impossible de le déterminer *a priori*.

Il dépend non seulement de l'actinisme de la source lumineuse, mais aussi de la sensibilité de la plaque, de l'énergie du révélateur, de la couleur et de l'épaisseur de la préparation et de bien d'autres choses encore.

Ce n'est donc que par l'habitude et quelques tâtonnements préalables que l'on arrivera à fixer ses idées sur ce point.

On a bien inventé les sensitomètres plus ingénieux les uns que les autres, mais le meilleur ne vaut encore rien.

Ce qu'il faut toujours chercher, c'est une impression suffisante et, pour cela, il vaut mieux surexposer que de sous-

exposer, car il est impossible de rien tirer d'une plaque insuffisamment impressionnée, tandis que dans le cas contraire un développement judicieusement conduit fera toujours apparaître une belle image.

Il faut trop poser de peur de ne pas poser assez.

Le temps de pose augmente très rapidement avec le grossissement.

Avec un objectif de 16 millimètres de foyer, l'oculaire comp. n° 4 et un tirage de 25 centimètres, il faut environ 5 minutes pour impressionner convenablement une plaque Lumière (étiquette bleue) en employant comme source lumineuse un bec Aüer n° 1.

Si, en conservant les mêmes conditions, on emploie un objectif de 4 millimètres, le temps de pose est porté à 15 minutes.

Enfin, avec un objectif à immersion de 1/12 de pouce, l'oculaire de Huygens n° 5 et un tirage de 50 centimètres, l'amplification atteint environ 2 000 *d*, mais la durée de la pose n'est pas moindre de 2 heures. Nous avons réussi à photographier ainsi le pleurosigma angulatum qui est une diatomée assez difficile à résoudre, nous avons même pu obtenir la surirella gemma résolue en perles. Ce qui prouve bien que notre appareil est très suffisant pour la pratique journalière d'un laboratoire d'histologie où l'on n'a jamais à exécuter de semblables tours de force.

Opérations photographiques. — Nous dirons peu de chose sur la technique photographique proprement dite, car ce serait sortir du cadre que nous nous sommes tracé.

Nous supposons que l'opérateur qui entreprend de s'occuper de photomicrographie est parfaitement au courant des procédés photographiques, ce n'est pas en s'essayant à la reproduction des infiniment petits que l'on doit apprendre à révéler un cliché. Ce serait vraiment accumuler à plaisir les difficultés.

Le principal écueil à éviter dans le développement, c'est le manque de contraste ; la plupart du temps les clichés tendent à venir gris.

Il faut donc user largement des retardateurs, quitte à augmenter le temps de pose.

Pour la même raison, on devra s'abstenir d'user du diamidophénol (amidol) et de l'iconogène qui donnent des images peu vigoureuses.

L'hydroquinone associé à une forte proportion de sulfite de soude et de bromure de potassium donne d'excellents résultats, surtout lorsque le bain a servi quelque temps.

Nous employons la formule suivante :

Eau	500
Sulfite de soude anhydre	30
Carbonate de soude pur	75
Bromure de potassium	1
Faire dissoudre, filtrer et ajouter :	
Hydroquinone	8

Ce bain ressert jusqu'à épuisement.

Mais nous donnons la préférence à l'acide pyrogallique qui permet de conduire à volonté la venue de l'image et d'en modifier le caractère suivant les besoins.

Ce bain se prépare en 2 solutions :

Solution A.

Eau	500 c.c.
Sulfite de soude anhydre	50 gr.
Acide citrique	10 gr.
Faire dissoudre, filtrer et ajouter :	
Acide pyrogallique	15 gr.

Solution B.

Eau	500 c.c.
Carbonate de soude pur	50 gr.

faire le bain au moment de l'emploi en prenant :

Solution A	25 c.c.
Solution B	10 c.c.
Eau	30

On ajoute graduellement de la solution B jusqu'à concurrence de 25 cm. cubes si l'image n'apparaît pas assez rapidement.

On peut, et c'est là que réside l'avantage de ce révélateur, faire varier à volonté le degré de concentration du

bain et les proportions de ses éléments constituants, suivant la façon dont se comporte le cliché; — mais nous ne pouvons entrer dans le détail de ces manipulations, nous renvoyons pour cela le lecteur aux traités de photographie.

Le tirage des épreuves s'effectuera suivant les procédés ordinaires; si l'on désire insérer l'épreuve obtenue dans une publication quelconque, on confiera le cliché à un photograveur qui le transformera en planche photo-collographique ou en zincogravure.

Ce dernier procédé n'est pas à recommander quoiqu'il soit plus économique, car le réseau employé dans ce mode d'impression fait perdre beaucoup de finesse.

Insuccès. — Nous terminerons cette étude en disant quelques mots des insuccès que peut éprouver le photomicrographe.

Ils sont de deux ordres :

1° Insuccès photographiques proprement dits, dus à une faute commise lors de l'exposition du développement ou du tirage des épreuves, — nous n'en dirons rien ici;

2° Insuccès dus au mauvais réglage des appareils.

Nous allons énumérer brièvement les principaux en indiquant le moyen de les éviter.

Le cercle figurant le champ de l'objectif est mal cintré sur la plaque.

Ce défaut provient d'une mise en place défectueuse, soit du microscope, soit de la chambre noire, ou même des deux.

L'intensité inégale de l'image.

Cela veut dire que la source lumineuse n'était pas exactement située sur le prolongement de l'axe du microscope; un côté du cliché a été plus éclairé que l'autre.

Il arrive parfois que la flamme n'offre pas une surface suffisante pour remplir tout le champ; cela se produit lorsqu'on se sert d'objectifs très faibles, embrassant un grand champ. Il faut alors employer une source lumineuse présentant une large dimension.

On arrive à ce résultat en interposant entre la lampe et le microscope un verre dépoli qui diffuse la lumière et la répartit sur une plus grande étendue.

Cliché gris. — Si le temps de pose a été convenable et le développement correctement conduit, ce manque de contraste provient de l'emploi d'un diaphragme trop grand.

On éprouve le même échec lorsqu'on cherche à reproduire sur des plaques ordinaires des préparations colorées en bleu ou en violet. Il faut alors se servir de plaques orthochromatiques, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

Cliché flou. — Le manque de netteté peut provenir de deux causes : ou bien la mise au point a été inexacte, ou bien l'appareil a éprouvé des trépidations pendant la pose.

Si l'on est certain qu'aucune de ces deux causes n'est en jeu, c'est l'objectif qui devra être incriminé, et on devra penser à l'existence d'un foyer chimique, surtout si l'on s'est servi d'un objectif ordinaire.

VII

DE L'INFLUENCE
DE LA TOXINE DIPHTHÉRIQUE
SUR LE SYSTÈME NERVEUX DES COBAYES [1]

Par M. le Dr **B. MOURAVIEFF**

(TRAVAIL FAIT AU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES DE M. G. ROSSOLIMO, PRIVAT-DOCENT A L'UNIVERSITÉ DE MOSCOU)

Autant le tableau clinique des paralysies diphthériques est clair et défini, autant leur anatomie pathologique, est, à l'heure actuelle, embrouillée et pleine de contradictions. On peut dire que toutes les parties principales de l'appareil neuro-musculaire ont été accusées tour à tour de provoquer le développement de phénomènes paralytiques. Cela justifie notre désir de trouver de nouvelles voies pour la solution de cette question. C'est à l'expérimentation pure que nous aurons recours, cette méthode étant rendue possible par la découverte du bacille diphthérique par Klebs et son isolation par Löffler. Ce fut Roux qui, l'un des premiers, parvint à provoquer expérimentalement des paralysies diphthériques. Depuis lors, la littérature de cette question s'est enrichie de toute une série de recherches. Pour ne pas les citer toutes en détail nous n'en dirons que quelques mots.

Stcherbak [2], se basant sur les expériences pratiquées sur des lapins et des cobayes, et Courmont, Doyon et Paviot [3],

1. Communication faite à la séance du 25 avril 1897 de la Société des neurologistes et des aliénistes de Moscou.
2. *Revue neurologique*, 1893, n° 7.
3. *Arch. de physiologie*, avril 1896.

grâce à des recherches, faites sur des grenouilles (que l'on chauffait) et sur des chiens, arrivèrent à conclure, que la cause principale des paralysies, développées après l'injection du poison diphthérique à l'animal, se trouve dans les névrites périphériques.

Babinski [1], au contraire, n'a trouvé aucune altération dans les nerfs périphériques de deux lapins, tandis que *Crocq fils* [2], en faisant des expériences sur des lapins, trouva des lésions principalement dans les cellules des cornes antérieures de la moelle. Quelques jours après l'injection de la toxine il observa une tuméfaction trouble des cellules et une coloration faible des noyaux et des prolongements. Dans une période plus avancée une partie des cellules s'atrophiait et il se développait des altérations dans les racines de la moelle, surtout dans les racines antérieures; ces altérations étaient regardées par l'auteur comme secondaires. *Ceni* [3], qui s'était servi de la méthode de *Golgi*, affirme que ce sont les prolongements protoplasmatiques des cellules, qui souffrent avant tout.

Enfin *Enriquez* et *Hallion* [4] ont trouvé chez des chiens une hyperhémie de la moelle épinière, de nombreuses hémorrhagies et des petits foyers disséminés de myélite.

D'après ce que nous venons de dire, on voit que les recherches expérimentales, sur la question qui nous occupe, ne sont pas très nombreuses et n'ont pas encore donné de résultat bien net.

Nous avons arrêté notre attention sur la question des paralysies diphthériques expérimentales et, vu le manque de données précises dans les travaux déjà publiés, nous nous trouvâmes obligé d'entreprendre des études spéciales, afin de trouver l'explication des paralysies en question.

Nos expériences ont été pratiquées principalement sur des cobayes et c'est justement de ces expériences que nous allons parler tout à l'heure.

C'est à des cobayes adultes et bien portants que nous

1. *Traité de médecine*, t. VI.
2. *Arch. de médec. expériment.*, juillet 1895.
3. *Riforma medica*, 1896, n° 31. *Rev. neurolog.*, 1896, n° 10.
4. *Rev. neurolog.*, 1896, n° 10.

avons fait sous la peau de l'abdomen, ou quelquefois dans le péritoine, des injections de toxine diphthérique obtenue par la filtration de cultures de bacilles de Klebs-Löffler sur la bougie de Chamberland. Le plus souvent nous nous sommes servi de toxine de force telle qu'elle pouvait tuer un cobaye 20 heures après l'injection sous-cutanée d'un décigramme; nous la désignons sous le nom de « toxine de 20 heures ». Quelquefois nous prenions presque la même quantité d'une toxine de 18 heures, très proche de cette dernière. Mais s'il nous arrivait de prendre une toxine de 40 heures, nous en injections une dose double de celle de la toxine de 20 heures; d'après l'avis de bactériologistes, l'effet dans tous les deux cas devait être identique. Les injections étaient toujours faites avec toutes les précautions antiseptiques habituelles, Les phénomènes locaux consécutifs étaient toujours les mêmes. Les premiers jours après l'injection, à l'endroit de la piqûre se développait un œdème, puis une infiltration diffuse et une nécrose de la peau; enfin survenait une cicatrice consécutive.

Les animaux étaient maintenus dans des cages en un endroit chaud; ils étaient habituellement nourris avec des carottes.

L'autopsie n'était jamais faite plus de 24 heures après la mort. Pour les recherches microscopiques, les nerfs périphériques étaient traités par l'acide osmique et dissociés dans la glycérine. Pour la coloration des noyaux et des cylindre-axes, nous nous sommes servi de l'hématoxyline de *Böhmer;* les coupes transversales étaient aussi colorées par l'hématoxyline ou bien à l'aide du procédé de *Van Giesen.*

Nous placions le système nerveux central dans la formaline; la moelle épinière, étant mise dans ce liquide avec la colonne vertébrale ouverte; elle n'en était retirée qu'après un certain durcissement. Les coupes microscopiques ont été traitées par la méthode de *Nissl* avec certaines modifications. Au sortir de la benzine, nous mettions les préparations simplement dans le baume de Canada et les résultats n'en étaient que meilleurs. Parallèlement aux préparations faites par la méthode de Nissl, nous traitions d'autres préparations par

l'hématoxyline de *Böhmer;* l'aspect microscopique des unes et des autres était d'ailleurs toujours identique.

Nous avons toujours examiné comparativement des préparations analogues, prises sur deux cobayes normaux; l'autopsie de l'un d'eux a été pratiquée immédiatement après la mort causée par le chloroforme et celle du second au bout de 24 heures.

Observation I. — Nous commençons par l'observation qui nous paraît typique.

Sous la peau d'un cobaye, nous avons injecté 0,04 gr. de toxine de 18 heures. Les jours suivants l'animal remuait difficilement : on ne constata pas de paralysie marquée. Au bout de 5 jours l'animal mourut.

Ni dans le nerf des extrémités, ni dans le nerf pneumogastrique on ne trouva d'altérations définies.

Dans les cellules des cornes antérieures de la moelle épinière se montrent de profondes altérations. Quelques-unes d'entre elles sont tuméfiées. On n'y voit pas de structure granuleuse caractéristique. La substance des cellules est devenue presque homogène; les contours des cellules sont peu distincts et irréguliers. Dans la plupart des cellules, ces modifications sont très avancées; dans la partie périphérique des cellules, la substance chromatique a disparu, et seulement près du noyau elle est encore conservée, parfois ayant un aspect granuleux. Suivant la terminologie de *Marinesco*, cette disparition de la substance chromatique dans les parties extérieures de la cellule doit être nommée *chromatolyse périphérique.*

Dans certaines cellules toute la substance chromatique est dissoute et la cellule est réduite à un noyau, situé au milieu d'une masse spongieuse de la substance achromatique, qui offre ici une certaine affinité pour le bleu de méthylène, peut-être à cause de son imbibition par la substance chromatique dissoute. Certaines cellules ont leurs bords comme rongés. Beaucoup de cellules contiennent des vacuoles. D'abord les vacuoles sont petites, et si elles sont très nombreuses, elles rappellent par leur situation la disposition des granulations dans la cellule. Mais, ensuite, peuvent apparaître de très grandes vacuoles, certainement dues à la réunion des petites vacuoles. Il y a des cellules, dont la plus grande partie est occupée par une vacuole qui n'est entourée que d'une couche très fine de substance protoplasmique; dans ce cas, le noyau se trouve à la périphérie de la cellule. Ce dernier fait s'observe aussi quelquefois dans les cellules sans vacuoles; pourtant, nous ne pouvons pas admettre pour tous les cas une signification pathologique de cette situation si excentrique du noyau, car ce phénomène s'observe quelquefois même dans les cellules des animaux normaux.

Malgré les modifications si profondes des cellules, on réussit presque

toujours à y distinguer le noyau, et nous ne pouvons dire définitivement s'il y a des cellules qui ont totalement perdu leur noyau et qui doivent, par conséquent, être considérées comme complètement détruites. Les altérations des cellules des cornes antérieures sont bien plus marquées dans les régions inférieures de la moelle épinière, tandis que dans la région cervicale les phénomènes de chromatolyse et la vacuolisation cellulaire sont plus faibles. Les cellules des cornes postérieures présentent des modifications bien moins marquées. Les vacuoles se rencontrent aussi parfois dans les cellules cérébrales, par exemple dans les cellules pyramidales.

Obs. II. — A un cobaye bien portant nous faisons une injection sous-cutanée de 0 gr. 05 de toxine de 18 heures. Les jours suivants l'animal se meut difficilement, mais sans parésie marquée, et le 4e jour il succombe.

Dans les nerfs périphériques point de modifications appréciables. Dans les cellules des cornes antérieures de la moelle épinière on constate des modifications tout à fait semblables à celles de la première expérience, et qui peuvent être observées sur toute la longueur de la moelle épinière. Dans les cellules des cornes postérieures se rencontrent aussi des vacuoles, mais bien moins. Les cellules des régions inférieures sont colorées très faiblement. Dans les cellules du cerveau, de la moelle allongée on peut noter parfois une chromatolyse périphérique insignifiante et quelquefois des vacuoles.

Obs. III. — Sous la peau d'un cobaye bien portant fut injecté 0 gr. 03 de toxine de 20 heures. Aucun phénomène de parésie n'a été constaté les jours suivants. Le 5e jour l'animal fut tué par le chloroforme.

On ne trouva dans les nerfs des extrémités aucune altération précise.

Dans les cellules des cornes antérieures on constata des modifications très marquées, analogues à celles qui ont été décrites dans les deux premiers cas, mais qui sont plus accentuées dans la région lombaire que dans les régions dorsale et cervicale. Les groupes cellulaires externe et antérieur ont souffert plus que le groupe interne. Dans les cellules des cornes postérieures les altérations sont insignifiantes. Les cellules des ganglions intervertébraux ne diffèrent presque pas des cellules normales. On rencontre, quoique rarement, des vacuoles dans les cellules du cerveau, du bulbe et des pédoncules cérébraux et aussi en particulier dans le noyau du nerf oculo-moteur commun.

Obs. IV. — On fit à un gros cobaye une injection sous-cutanée de 0,07 de toxine de 40 heures. Les jours suivants point de phénomènes de parésie. Cinq jours après l'injection, l'animal fut tué par le chloroforme. Certaines cellules médullaires étaient troubles et en état de vacuolisation.

Nous ne pouvons tirer de conclusions fermes, en nous basant sur les préparations faites à l'aide de la méthode de *Ramon y Cajal*, mais

pourtant, il nous sembla que le réseau des fibres très fines de la substance grise de la moelle épinière est devenue plus raréfié.

Obs. V. — Un cobaye qui pesait, avant l'expérience, 517 grammes, reçut dans le péritoine une injection de 0,03 de toxine de 20 heures. Les jours suivants on observe seulement une lenteur dans les mouvements de l'animal. Au bout de 19 jours, on fit une injection sous-cutanée, de 0,04 de toxine diphthérique de 20 heures. Le cobaye mourut le 3e jour. Le poids du cadavre était de 442 grammes, par conséquent l'animal a diminué de poids considérablement pendant les 22 jours qui ont suivi l'inoculation.

Sur les préparations des nerfs périphériques dissociés, il n'y avait aucune altération. Sur les coupes transversales on note une hyperémie des nerfs sciatiques et un gonflement de certains cylindraxes.

Dans les cellules des cornes antérieures de la moelle épinière se montrent les phénomènes habituels, à savoir : des vacuoles et une chromatolyse périphérique.

Dans la région dorsale, les altérations sont bien moins accentuées que dans la région cervicale et la région lombaire. Certaines cellules attirent l'attention par l'intensité de leur coloration. Dans les cornes antérieures, il y a une hyperémie très marquée et parfois des hémorrhagies capillaires.

Dans les préparations, traitées par la méthode de *Murchi*, on ne voit qu'une dégénérescence disséminée dans la moelle épinière et dans les racines.

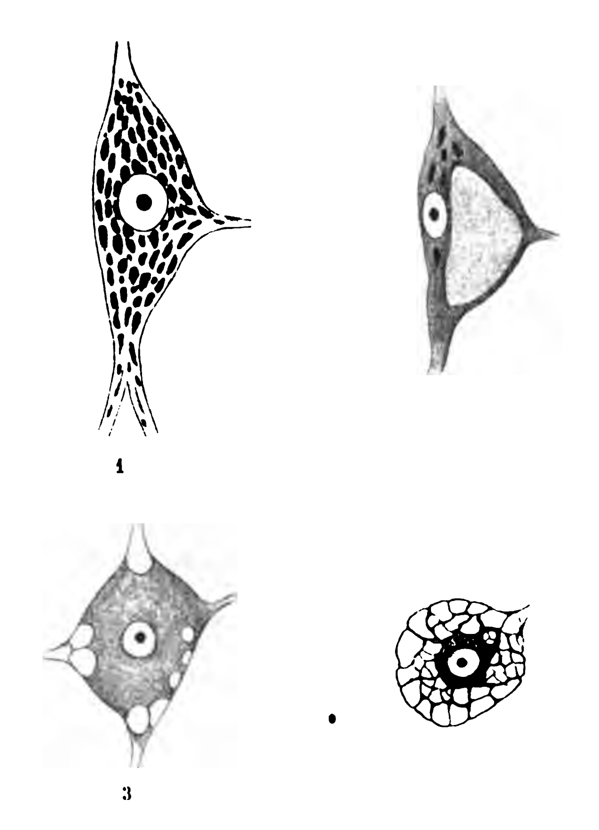
Dans les ganglions intervertébraux les cellules semblent être gonflées, et leurs noyaux se voient faiblement.

Remarquons que sur quelques préparations, traitées accidentellement par le liquide de *Müller*, les noyaux ont presque tous perdu leurs nucléoles, tandis que sur les préparations, traitées par la formaline, les nucléoles sont très visibles dans toutes les cellules.

Dans les cellules de l'écorce cérébrale et en particulier dans les cellules pyramidales, se rencontrent des vacuoles et une chromatolyse très nette.

Les cinq observations d'intoxication aiguë et subaiguë par la toxine diphthérique, dont nous venons de parler, forment un seul groupe avec des symptômes caractéristiques communs. La première place ici appartient aux modifications spéciales des cellules médullaires, principalement des cornes antérieures. Par la chromatolyse périphérique, ces modifications rappellent celles qui ont été observées par différents auteurs dans le cours de l'anémie pernicieuse, de la rage, de l'anémie et de l'urémie expérimentale. Mais à notre con-

naissance, personne n'a observé, dans les cellules, un aussi grand nombre de vacuoles que nous l'avons rencontré chez nos cobayes. En général, les vacuoles dans les cellules ont été décrites bien des fois; par exemple tout récemment par *Lamy* dans les embolies expérimentales, mais elles n'ont pas



N° 1. — Cellule normale de la corne antérieure. Méthode de Nissl.
N° 2. — Cellule de la corne antérieure avec une grande vacuole.
N° 3. — Cellule de la corne antérieure. Désagrégation de la substance chromatique. Formation des vacuoles à la périphérie de la cellule.
N° 4. — Cellule de la corne antérieure. Chromatolyse périphérique typique.

été considérées, évidemment, comme un phénomène prédominant. La chromatolyse peut encore dépendre de la dissolution de la substance chromatique modifiée par le sang et la lymphe ou bien encore de la diminution de la pénétration

de cette substance alimentaire dans la cellule [1]. La particularité qui est à noter dans tous les 5 cas, pendant la vie de nos animaux, est l'absence d'anesthésie et de phénomènes paralytiques précis.

Obs. VI. — On injecta sous la peau de l'abdomen d'un cobaye 0,02 de toxine diphthérique de 20 heures. Les jours suivants, on observe une certaine lenteur de l'animal, mais pas de parésie bien nette. Bientôt l'animal se rétablit tout à fait.

Au bout d'un mois environ, on peut constater une légère parésie des extrémités postérieures, surtout du côté droit. Cinq semaines après l'injection, l'animal fut tué par le chloroforme.

A l'examen microscopique des nerfs des extrémités postérieures, on constata dans certaines fibres une névrite très avancée avec dissolution d'une assez grande partie de la myéline. Dans d'autres fibres, on n'observa que le début du processus destructif de la fibre, à savoir : inégalité des contours, gonflements assez prononcés dans quelques endroits et fragmentation de la myéline. Dans les nerfs des extrémités antérieures se rencontrent aussi des fibres altérées. Dans les cellules des cornes antérieures de la moelle se trouvent, en quantité limitée, des vacuoles et aussi une chromatolyse périphérique; parfois le noyau est très peu visible. La plupart des cellules ont des contours nets avec état granuleux très accusé; quelques-unes d'entre elles rappellent des cellules régénérées après la lésion précédente, telles que les a décrites Marinesco : grande dimension des cellules, affinité pour les substances colorantes et abondance de granulations. La quantité des cellules semble à peu près normale; il n'y a point de modifications dans les cellules des cornes postérieures. A l'examen des ganglions intervertébraux on note, dans certaines cellules seulement, une disposition des granulations moins régulière qu'à l'état normal. Les cellules cérébrales contiennent quelquefois des vacuoles; la substance blanche, située sous l'écorce, contient un grand nombre de globules granuleux. Dans la moelle allongée et dans les pédoncules cérébraux, il n'y a pas de modifications visibles.

Obs. VII. — Un cobaye du poids de 513 grammes reçoit sous la peau de l'abdomen 0,03 de toxine diphthérique de 20 heures. Les phénomènes habituels s'ensuivent, mais il n'y a point de parésies. Au bout de 15 jours, on pratique l'inoculation (sous-cutanée, cette fois) de la même quantité de toxine de 18 heures; au bout d'un mois, on observa une lenteur dans les mouvements de l'animal. Cinq semaines après la seconde injection on en fit une troisième, en introduisant sous la peau 0,08 de toxine diphthérique de 40 heures.

1. Des modifications analogues ont été trouvées par nous dans les cellules des cornes antérieures chez un chien déjà 3 jours après l'injection de toxine diphthérique. D'ailleurs chez le chien ces modifications elles-mêmes pouvaient, évidemment, donner lieu à des parésies passagères.

Un mois après, se manifesta une parésie très marquée de toutes les extrémités, surtout des extrémités postérieures. L'animal réagissait bien à la piqûre. Le tableau morbide resta quelque temps stationnaire et même se manifesta une certaine tendance à l'amélioration. Trois mois et demi après la première injection, et sept semaines après la dernière, le cobaye fut tué par le chloroforme. Le cadavre pesait 610 grammes.

A l'examen microscopique, on constata dans les nerfs de toutes les extrémités une névrite très avancée dans la plupart des fibres. Dans certaines fibres, on voit entre les boules de myéline et l'accumulation des noyaux passer un filet très fin d'une myéline normale à contours irréguliers. Evidemment nous avons affaire ici à une régénération fibrillaire. Sur les coupes transversales des nerfs, une partie des cylindraxes manque; quelques-uns sont gonflés et faiblement colorés.

Dans le tissu conjonctif entourant les nerfs on n'observe pas de modifications visibles.

Le nerf pneumogastrique n'est pas dégénéré. Les modifications des cellules des cornes antérieures de la moelle épinière sont analogues à celles que nous avons décrites dans le cas précédent. Le nombre des cellules, s'il est diminué, ne l'est pas beaucoup. On rencontre encore des cellules qui présentent les phénomènes d'atrophie et sont entourées des cellules névrogliques.

Sur les préparations traitées par la méthode de Marchi, on ne voit qu'une légère dégénérescence disséminée dans la moelle épinière et dans les racines. Sur les préparations, traitées par l'hématoxyline, dans les racines postérieures et antérieures, les cylindraxes manquent quelquefois. Quelques-uns d'entre eux, qui sont conservés, dans les racines antérieures, sont gonflés et se colorent mal.

Dans les cellules des ganglions intervertébraux les modifications sont insignifiantes : quelquefois le noyau est très peu visible et l'état granuleux se manifeste plus faiblement que dans l'état normal.

Dans les cellules cérébrales se rencontrent assez souvent des vacuoles et un certain degré de chromatolyse.

Obs. VIII. — On injecta sous la peau d'un cobaye 0,03 de toxine diphthérique de 20 heures. Les jours suivants on observe les phénomènes locaux habituels. Point de paralysies nettes. Au bout de deux semaines, on pratique une nouvelle inoculation sous-cutanée de 0,07 de toxine diphthérique de 40 heures. Trois semaines après cette seconde injection, on observe une parésie des extrémités, surtout des extrémités postérieures. Pendant un certain temps, la parésie augmenta, puis il sembla se développer des phénomènes contraires; alors l'animal fut tué par le chloroforme. L'autopsie fut faite au bout de deux heures (deux mois après la première inoculation),

L'examen des nerfs périphériques montre une dégénérescence de près de la moitié des fibres nerveuses, mais avec conservation d'un assez grand nombre de cylindraxes.

Dans la moelle épinière se manifestent de profondes modifications d'un nombre considérable de cellules nerveuses des cornes antérieures; ces modifications ont leurs caractères habituels, mais la chromatolyse prédomine sur la vacuolisation.

Une partie de cellules est en état d'atrophie : le noyau est entouré d'une couche presque nulle de substance cellulaire, dépourvue de la substance chromatique; un grand nombre des cellules névrogliques se trouve à leur périphérie. Dans les cellules des cornes postérieures, les modifications sont insignifiantes.

Sur les préparations, traitées à l'aide de formaline et du bleu de méthylène[1] on voit un grand nombre des globules granuleux et de la désagrégation de la myéline dans la région des racines postérieures et antérieures et aussi dans la partie de la substance blanche attenante à la substance grise. Mais cette désagrégation de la myéline est surtout marquée dans les cordons de *Goll* dans la région dorsale et cervicale, de sorte qu'il faut reconnaître la dégénérescence ascendante de ces cordons.

Sur les préparations, faites par la méthode de *Marchi*, dans la région dorsale inférieure, il n'y a qu'une dégénérescence disséminée de la partie intramédullaire des racines postérieures. La désagrégation de la myéline s'observe surtout dans la région du pédoncule et de la protubérance (surtout dans les pyramides et le ruban de Reil) et dans la substance blanche cérébrale, située sous l'écorce cérébrale. Les ganglions intervertébraux ont subi aussi des modifications considérables. On ne rencontre presque pas de cellules avec des granulations nettes. On observe souvent une chromatolyse parfois assez accusée. On rencontre encore des grosses vacuoles. Le noyau est quelquefois très peu visible.

Il faut encore faire attention à la présence dans le noyau de plusieurs nucléoles (de 3 à 6) de dimensions plus petites qu'à l'ordinaire. La forme du noyau est souvent irrégulière, elliptique ou même lancéolée; ses bords sont quelquefois comme rongés.

On voit, d'après ce que nous venons de dire, que le cas présent diffère des deux précédents par la dégénérescence des racines postérieures et des cordons de Goll et aussi par l'existence des modifications très marquées dans les cellules des ganglions intervertébraux. On observa dans les muscles seulement une coloration très faible de certaines fibres.

Les trois dernières expériences relatives à l'intoxication chronique forment un second groupe. La particularité qui a été remarquée ici pendant la vie des animaux consiste dans le développement des paralysies.

1. MM. G. Rossolimo et B. Mouravieff, *Neurolog. Centralbl.*, 1897, n° 16.

Au point de vue de l'anatomie pathologique, il faut noter l'existence de névrites très caractéristiques. Mais les modifications des cellules de la moelle épinière peuvent s'effacer considérablement dans la plus grande partie des cellules (observation VI), et alors apparaissent des phénomènes qui, jusqu'à un certain point sont l'opposé de ce que nous avons observé dans le premier groupe des cas aigus; ou bien alors quelques cellules peuvent s'atrophier, comme nous l'avons observé dans l'observation VIII. Cette expérience nous intéresse d'ailleurs encore par les modifications intervenues dans les racines postérieures et dans les ganglions intervertébraux.

Nous trouvons très précieuses les indications de MM. les docteurs *Gabritchewsky* et *Bérestneff*, qui se sont beaucoup occupés de la toxine diphthérique et qui ont constaté que les paralysies chez le cobaye apparaissent en général assez longtemps après l'inoculation de ce poison. Les faits que nous avons à notre disposition nous donnent la possibilité de fixer quelques conclusions et d'émettre quelques hypothèses concernant la nature et les relations des lésions et des phénomènes que nous avons observés :

1° Les premières lésions nerveuses, qui apparaissent après l'inoculation de la toxine diphthérique aux cobayes, sont les modifications des cellules de la moelle épinière, principalement dans les cornes antérieures.

Ces lésions revêtent un caractère tout particulier et consistent principalement en une désagrégation de la substance chromatique, en une chromatolyse à type périphérique et en une formation abondante de vacuoles.

Il est possible que les cellules isolées périssent. Mais un nombre plus ou moins considérable de ces cellules peut se rétablir graduellement.

Pendant les premières semaines, on ne parvient pas encore à noter de modifications quelconques dans les nerfs périphériques. Mais au bout de 5 à 6 semaines, on peut observer des lésions de névrite très accusée, qui quelquefois peut envahir la plupart des fibres, comme, par exemple, nous l'avons vu dans l'expérience VII.

Les cellules de la moelle épinière, à cette période, peuvent ou se rétablir ou s'atrophier totalement.

Quel lien existe donc entre les modifications des cellules dans les cas aigus et les névrites dans les cas chroniques? Y a-t-il entre ces deux phénomènes anatomo-pathologiques une relation de causalité? L'origine des névrites chez nos animaux peut avoir diverses explications. Premièrement, la dégénérescence des nerfs pourrait être provoquée par la destruction de leurs cellules. Deuxièmement, les névrites pourraient se développer à la suite de l'intoxication par des poisons produits par l'organisme consécutivement aux troubles survenus dans les processus chimiques. Troisièmement, on peut présumer que les modifications des cellules n'ont pas été suffisantes pour la faire périr, mais ont été assez fortes pourtant pour atteindre la régularité des fonctions vitales de son prolongement, c'est-à-dire de la fibre nerveuse.

Contre la première supposition parle la circonstance suivante : la quantité des cellules dans la moelle épinière des animaux atteints de névrites diffère très peu de l'état normal; de sorte que, si l'on peut admettre l'anéantissement des cellules immédiatement après l'introduction du poison, il faut présumer qu'elles périssent en très petit nombre; or, dans notre observation VII, la plupart des fibres sont dégénérées, ce qui contredit cette hypothèse. Ainsi donc, l'hypothèse de la dégénérescence des fibres nerveuses immédiatement après la destruction des cellules, ne peut être admise que pour un petit nombre des cellules.

On ne peut pas non plus expliquer l'apparition des névrites par l'épuisement des cobayes, car nous avons observé les lésions les plus marquées dans les nerfs d'un animal, qui augmenta considérablement de poids, pendant la période expérimentale (observation VII). Quant à l'hypothèse de l'élaboration de poisons secondaires, par l'organisme lui-même, elle n'est pour le moment qu'une supposition sans preuves et lors même qu'elle pourrait un jour être admise, cela ne serait qu'au cas, où nous n'en pourrions invoquer une autre. Mais dans notre cas nous n'avons nullement besoin d'avoir recours

à de telles explications, car nous avons une interprétation plus simple des phénomènes observés; c'est la suivante : le poison diphthérique produit des modifications considérables dans les cellules de la moelle épinière, dont l'altération influe sur la nutrition des fibres nerveuses, pour lesquelles les cellules servent de centre trophique, de là le développement graduel des névrites et des paralysies. Différentes influences accidentelles peuvent, bien entendu, jouer aussi leur rôle. Telle est l'explication, qui nous paraît le plus vraisemblable. Mais dans cette hypothèse, nous ne nions pas l'influence directe du poison sur le nerf périphérique; il est possible que cette influence existe. Nous pensons seulement que les fibres, qui sont en relation avec les cellules altérées ne peuvent pas rester intactes à la suite d'une lésion si prolongée du corps cellulaire.

En tous cas, nous pouvons formuler avec certitude la conclusion suivante : le poison diphthérique produit tout d'abord, chez le cobaye, des modifications dans les cellules de la moelle épinière, mais ces modifications n'occasionnent pas encore de paralysies déterminées. Dans la suite, se développent des névrites qui sont la cause des paralysies.

2° Les lésions du cerveau et de la moelle allongée ne sont pas très sensibles comparativement aux précédentes. Elles consistent en une chromatolyse et une vacuolisation des cellules. Seulement dans les cas VI et VII, existait une désagrégation considérable de la myéline avec beaucoup de globules granuleux dans la substance blanche du cerveau.

3° Les ganglions spinaux étaient peu modifiés dans les sept premières observations, mais dans la huitième, on observa des modifications très marquées de leurs cellules, en même temps qu'une dégénérescence très sensible des racines postérieures et des cordons de Goll. Il est très possible qu'ici aussi les changements cellulaires se rapportent à la dégénérescence radiculaire, d'autant plus que ces changements des cellules ne ressemblent pas à ceux qui sont immédiatement consécutifs à la névrite; mais ils rappellent plutôt les phénomènes qui se passent dans les cellules des cornes antérieures.

4° Dans le cœur et les muscles, on ne trouve pas ordinairement de modifications; seulement dans le cas où il y avait une profonde dégénérescence des nerfs, on observa qu'une partie des fibres musculaires se colorait faiblement et on remarqua souvent des ruptures des fibres.

5° Les modifications du système vasculaire se manifestent seulement sous la forme de tendance aux hémorrhagies capillaires.

D'après ce que nous venons de dire, on voit que, contrairement à certains autres poisons, qui attaquent le *punctum minoris resistentiæ* presque de chaque partie du système nerveux (poison syphilitique, alcool, toxine de l'influenza), le poison diphthérique par le caractère de son action apparaît à un certain degré comme un poison électif : c'est ainsi, par exemple, que la substance blanche demeure le plus souvent intacte; ce poison porte de préférence son action sur les cellules motrices de la moelle épinière et en général il attaque le neurone périphérique moteur.

Nous voyons que les résultats de nos expériences diffèrent quelque peu des résultats obtenus par d'autres expérimentateurs. Cela dépend : 1° d'une certaine différence dans la composition chimique de la toxine diphthérique ; 2° de ce que différents animaux ne réagissent pas également au poison diphthérique, et 3° des causes qu'il faut chercher dans la technique expérimentale. Cette dernière circonstance a eu, évidemment, une influence sur les résultats négatifs des recherches faites sur la moelle épinière; ce qui dépendait, premièrement, de ce que l'expérimentateur n'avait pas à sa disposition de méthode assez sensible pour déceler les modifications de structure des cellules; secondement, de ce qu'on n'étudiait pas les phénomènes aigus de l'intoxication, parce que les expérimentateurs ne tuaient point l'animal avant le développement des paralysies, de sorte qu'il survivait un ou plusieurs mois à l'inoculation (expériences de *Courmont, Doyon* et de *Paviot*). De cette manière, les auteurs ne voyaient que le dernier acte du drame et voulaient en déduire le drame entier. Au contraire, Crocq fils, qui, dans ses expériences, examinait le système nerveux des animaux les

premiers jours après l'intoxication, trouvait dans presque tous ses cas des modifications dans les cellules des cornes antérieures de la moelle épinière.

Dans notre travail actuel, nous avons résolu de nous tenir strictement sur le terrain expérimental, en nous abstenant de toute incursion dans le domaine de la clinique. De cela, il ne faudrait pas conclure que nous doutons de la possibilité de l'existence d'une analogie entre les phénomènes observés chez l'homme et chez les animaux. Au contraire, l'anatomie et la pathologie, surtout dans ces derniers temps, démontrent à l'évidence la possibilité de pareilles analogies. Aussi notre résolution de ne pas entrer dans le domaine de la clinique dépend seulement de ce que les phénomènes observés chez l'homme sont plus compliqués et résultent d'une influence réciproque de plusieurs facteurs, dont l'un seulement attire notre attention. D'ailleurs, l'action de la toxine diphthérique pure, sur le système nerveux des animaux, est le point essentiel de la question, c'est pourquoi nous avons voulu mentionner les expériences précédentes dans un article à part.

En terminant mon travail je m'empresse de témoigner mes sentiments de reconnaissance les plus chaleureux à M. le docteur Rossolimo pour ses conseils si utiles, ainsi qu'à M. le docteur Gabritchewsky pour ses indications précieuses et pour l'hospitalité qu'il m'a donnée dans l'institut bactériologique qui est placé sous sa direction.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Recherches faites à Kimberley pour combattre la peste bovine, par M. le professeur Koch (*Centralbl. f. Bakter.*, 24 avril 1897, t. XXI, n° 13 et 14, p. 526).

Envoyé au Transvaal pour rechercher un remède à la peste bovine qui décime les troupeaux de ce pays, le professeur Koch a fait en décembre 1896 et en janvier et février 1897 une série de rapports qui établissent qu'il a obtenu les résultats suivants :

Le contage de la peste bovine existe dans le sang des animaux atteints; il s'y trouve à l'état de pureté, au moins au début de la maladie, contrairement à ce qu'on observe pour les produits de sécrétion où se trouvent toujours en même temps des microbes d'infections secondaires, Pour transmettre sûrement aux animaux de laboratoire la peste bovine sans infection secondaire, c'est donc du sang d'animal atteint qu'il faut leur inoculer. Ces faits ont été établis par les premières expériences de Koch, qui démontrent aussi que la bile des animaux atteints de la peste ne renferme pas le contage. Toutes les tentatives de l'auteur pour déterminer la nature de ce contage, soit par l'examen microscopique, soit par les cultures, sont jusqu'ici restées sans résultat.

Il a essayé de diminuer la virulence du contage, pour tâcher d'arriver à immuniser des animaux contre la peste bovine. Il a d'abord tenté d'affaiblir cette virulence par le passage du contage à travers l'organisme de différents animaux. Ces essais ont montré que le mouton mérinos et le mouton de Cap exaltent la virulence de la peste bovine, tandis que des passages répétés à travers l'organisme de la chèvre diminuent lentement la virulence du contage.

Le contage est détruit, mais non affaibli par la dessiccation. En effet 10 c.c. du sang d'un animal atteint de la peste, desséchés pendant quatre jours à 31° centigrades, peuvent être impunément injectés à un autre animal; mais celui-ci n'acquiert ainsi aucune immunité vis-à-vis d'une injection de sang frais d'animal atteint de peste bovine. Au contraire les animaux guéris d'une première atteinte de la maladie peuvent supporter impunément une inoculation semblable; ils sont donc immunisés. L'auteur a recueilli du sérum d'un de ces animaux ainsi immunisés, et en a injecté 100 c.c. à un animal « neuf »; le lendemain il lui inoculait sous la peau 1/2 c.c. de sang d'animal atteint de la peste bovine. Au bout de 6 jours l'animal était bien portant et on put lui inoculer, sans accident consécutif, 1 c.c. de sang pesteux. Un autre animal dans les mêmes conditions supporta impunément l'inoculation

d'une grande quantité de sang pesteux. Le sérum des animaux ayant résisté à une première atteinte possède donc un certain pouvoir préventif, mais celui-ci est faible, car il faut 100 c.c. de ce sérum pour permettre à un animal de supporter l'inoculation d'une petite quantité de de sang pesteux.

En immunisant plusieurs animaux pendant 14 jours avec un mélange de sérum d'animal guéri de la peste et de sang virulent, Koch leur a permis de supporter impunément l'inoculation de 20 c.c. de sang pesteux, c'est-à-dire une dose égale à 10000 fois la dose mortelle minima. Le sérum des animaux ainsi immunisés est plus actif que celui des animaux simplement guéris de la peste et il suffit de 20 c.c. de ce sérum pour immuniser préventivement un animal.

On peut encore immuniser préventivement les animaux bien portants avec la bile des bêtes qui ont succombé à la peste; une seule injection sous-cutanée de 10 c.c. suffit. L'immunité ainsi conférée est complète après 10 jours et elle se prolonge assez longtemps pour qu'on puisse, même après 4 semaines, inoculer sans accident à ces animaux 40 c.c. de sang pesteux.

Le professeur Koch conclut qu'on peut arriver à éteindre le fléau en employant les inoculations de sérum antipesteux dans les régions qui ne sont pas encore atteintes par la peste bovine; et en immunisant les animaux encore indemnes avec des inoculations de bile d'animaux ayant succombé à la peste dans les localités déjà infectées.

H. Bourges.

Étude sur le bacille de la peste, par M. Rudolf Abel (*Centralbl. f. Bakter.*, 24 avril 1897, t. XXI, n° 12 et 14, p. 497).

L'auteur passe en revue les résultats obtenus au point de vue bactériologique par les travaux antérieurs de Kitasato, de Yersin, de Calmette et Borrel, d'Aoyama, de Lowson, de Dettnow, de Kolle et de Wilm. Le but des recherches de R. Abel est d'étudier la bactériologie de la peste au point de vue de l'hygiène et d'établir les moyens d'assurer le diagnostic bactériologique de cette maladie, de déterminer son mode de diffusion et d'instituer une utile prophylaxie.

On doit rechercher le bacille de la peste dans le sang du malade, où on le trouve généralement, non seulement à l'aide de la simple recherche microscopique, qui ne donne pas toujours de résultat positif, mais encore à l'aide de cultures et au besoin d'inoculation aux animaux. Kitasato a montré qu'on peut trouver des bacilles de la peste dans le sang des convalescents trois ou quatre semaires après la fin de leur maladie, de sorte qu'on peut établir ainsi un diagnostic rétrospectif. Les urines contiennent également des bacilles de la peste pendant la maladie et durant la convalescence (Wilm). Il est préférable de rechercher le bacille spécifique dans le pus des bubons lorsque cela est possible.

L'inoculation de la peste peut se faire par une plaie antérieure, quelque légère qu'elle soit. Le bacille peut ainsi pénétrer l'organisme par ingestion; il vit en effet sur les légumes et les fruits et se conserve dans l'eau pendant plusieurs semaines. L'infection par les voies respiratoires doit être exceptionnelle, car le bacille de la peste supporte mal le degré de dessiccation nécessaire pour qu'il puisse être transporté par l'air avec des poussières; on ne conçoit guère la possibilité de ce mode de contamination que par l'inspiration du contage au moment où un pestiféré éternue. Le contage existe chez le pestiféré dans ses sécrétions aussi bien que ses excrétions, tout ce qui peut avoir été ainsi contaminé doit donc être considéré comme suspect. Le convalescent peut transmettre la maladie, car ses urines, son sang, le pus des bubons renferment encore le bacille de 4 à 6 semaines et même plus après le début de la maladie. Le bacille de la peste conserve longtemps sa vitalité en dehors de l'organisme humaine, surtout dans les locaux sombres et humides.

Il résiste mal à la dessiccation et à la lumière.

Les animaux peuvent transmettre la poste, surtout les souris et les rats, les porcs et les insectes. Les bœufs peuvent être atteints par la peste, mais l'importation de leurs peaux n'a pas d'inconvénients à cause de la dessiccation prolongée à laquelle elles sont soumises.

Les règles prophylactiques à établir contre la peste sont sensiblement les mêmes que celles qui sont instituées contre le choléra.

Pour la désinfection on aura recours à la vapeur sous pression qui donne les meilleurs résultats. On obtient une désinfection suffisante en soumettant les objets à la chaleur sèche à 100° pendant une heure. Les meilleurs désinfectants chimiques sont : le sublimé à 1 p. 1000, le lysol et le chlorure de calcium en solution à 1 p. 100, l'acide phénique à 5 p. 100. On emploie le lait de chaux pour désinfecter la cale des navires.

La valeur prophylactique du sérum antipesteux n'est pas encore bien établie.

H. Bourges.

Leçons sur les bactéries pathogènes faites à l'Hôtel-Dieu Annexe, par P. Dufflocq. — 1 volume. Paris, 1897. Masson et Cie, éditeurs.

M. Duflocq vient de réunir en un volume les leçons qu'il a faites à l'Hôtel-Dieu Annexe sur quelques microbes pathogènes : le staphylocoque, le streptocoque, le pneumocoque, les tétrades et les sarcines, le gonocoque, le bacterium coli commune, les bacilles de la fièvre typhoïde, de la diphtérie, du tétanos et le vibrion cholérique.

Ce livre n'est pas un traité de bactériologie, mais une série de leçons où l'auteur envisage chacun de ces microbes, surtout au point de vue des réactions pathologiques qu'il provoque chez l'homme : les applica-

tions de la bactériologie à la pathologie humaine y occupent donc une place prépondérante, et, à ce titre, cet ouvrage ne manquera pas de rendre de grands services aux étudiants et aux médecins.

Tous les chapitres sont également intéressants et la lecture en est facile et agréable.

Je dois néanmoins faire quelques réserves au sujet de certaines opinions émises par M. Duflocq. C'est ainsi qu'à propos des leçons consacrées à l'étude du bacterium coli, il est difficile de souscrire à ce que dit M. Duflocq sur les sécrétions de ce microbe, qui sont loin d'être acides. On peut en effet constater que toujours les milieux où se développe ce bacille acquièrent rapidement une réaction franchement alcaline, de neutre qu'elle était avant l'ensemencement. La réaction acide des milieux lactosés ensemencés avec ce même microbe a, bien entendu, une tout autre origine sur laquelle il est inutile d'insister.

Après avoir fait ces réserves qui ne portent, on le voit, que sur des points de détail, nous croyons pouvoir recommander aux médecins la lecture de l'ouvrage que M. Duflocq vient de publier.

E. Mosny.

Traité de diagnostic médical et de sémiologie,
par M. le Dr Mayet, professeur à la Faculte de médecine de Lyon (1re partie).

Le traité dont M. Mayet vient de publier le premier volume est destiné à combler une lacune importante de la littérature médicale. Ce premier volume est divisé en trois parties : les deux premières parties renferment une étude complète des procédés de l'exploration clinique proprement dite, ainsi que des ressources fournies par l'étude chimique, micrographique et bactériologique des liquides de l'organisme. La troisième et dernière partie, précédée d'un résumé clair et précis de l'anatomie et de la physiologie normale des centres nerveux, est consacrée à la description de signes révélateurs des lésions ou des troubles du système nerveux. La signification diagnostique de chacun de ces signes, les conditions étiologiques et pathogéniques de leur détermination sont traitées dans une série de paragraphes.

Nous n'avons pas à insister ici sur la méthode qu'il convient de suivre dans l'examen des malades, leur convalescence, l'établissement du diagnostic, sur la valeur des procédés d'exploration clinique; nous voulons seulement attirer l'attention sur un certain nombre de chapitres qui offrent un intérêt de premier ordre, en ce qu'ils visent particulièrement des questions un peu trop laissées dans l'ombre dans les traités de sémiologie actuellement existants.

A ce titre nous devons citer l'exposé complet des méthodes générales de recherches des microbes pathogènes et de leurs caractères généraux, et mentionner plus particulièrement les chapitres dans lesquels l'auteur apprécie la valeur des signes diagnostiques à tirer de

l'étude du sang. La compétence que M. Mayet a su acquérir par ses nombreux travaux en hématologie : *Recherches sur les altérations spontanées des éléments colorés du sang, sur l'action des solutions salines sur les globules rouges, sur le sang leucocythémique*, etc., etc., est un indice suffisant de l'importance de cette partie de l'ouvrage.

L'auteur envisage successivement les modifications pathologiques de forme, de consistance, d'élasticité, de solubilité, d'adhérence des hématies, les enseignements cliniques qui en peuvent résulter, la valeur diagnostique des variations de l'hémoglobine, des hématoblastes, des leucocytes dans les diverses maladies. A propos de l'étude des leucocytes, nous trouvons la description du procédé déjà préconisé par M. Mayet pour leur numération, procédé qui rend leur reconnaissance plus aisée, et permet d'éviter des erreurs. Ce procédé est le suivant : on recueille, dans le potet de l'appareil d'Hayem et avec la pipette capillaire, 4 mill. cubes de sang. Ce potet renferme préalablement 500 mill. cubes d'acide osmique à 1/100; on opère le mélange avec soin. Après deux minutes environ, les éléments étant fixés, on ajoute 500 mill. cubes d'une solution d'éosine à 1/100. On mélange à nouveau et on procède à la préparation comme pour les hématies. La numération des leucocytes est facilitée par la teinte blanche qu'ils gardent au milieu des hématies colorées en rose par l'éosine.

Il nous faudrait rendre compte également des chapitres consacrés à l'étude du plasma, du sérum, de la rapidité de la coagulation, des variations du reticulum fibrineux dans les maladies; nous avons voulu seulement dans cette analyse incomplète montrer le but poursuivi et atteint par l'auteur, et l'utilité essentiellement pratique de ce traité, œuvre consciencieusement menée, où se trouvent actuellement réunies toutes les méthodes actuellement acquises en sémiologie.

P. Teissier.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME IX

NOTA. — Par suite d'une erreur d'impression les pages 381 à 680 n'existent pas. La page 681 fait bien suite à la page 380.

MÉMOIRES ORIGINAUX

HISTOIRE ET CRITIQUE

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME VIII

NOTA. — Par suite d'une erreur d'impression les pages 381 à 680 n'existent pas. La page 681 fait bien suite à la page 380.

A

B

C

D

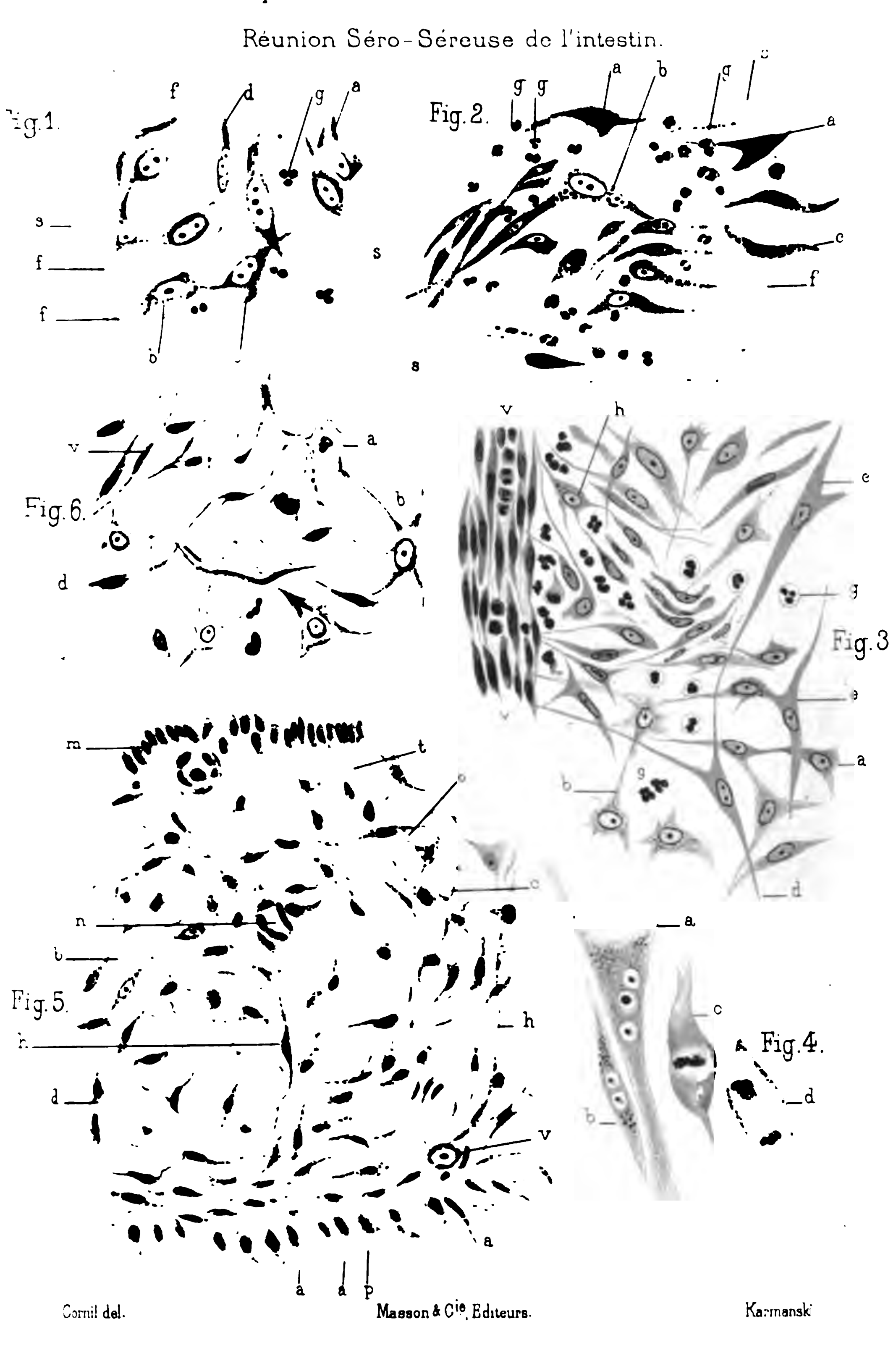
E

TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

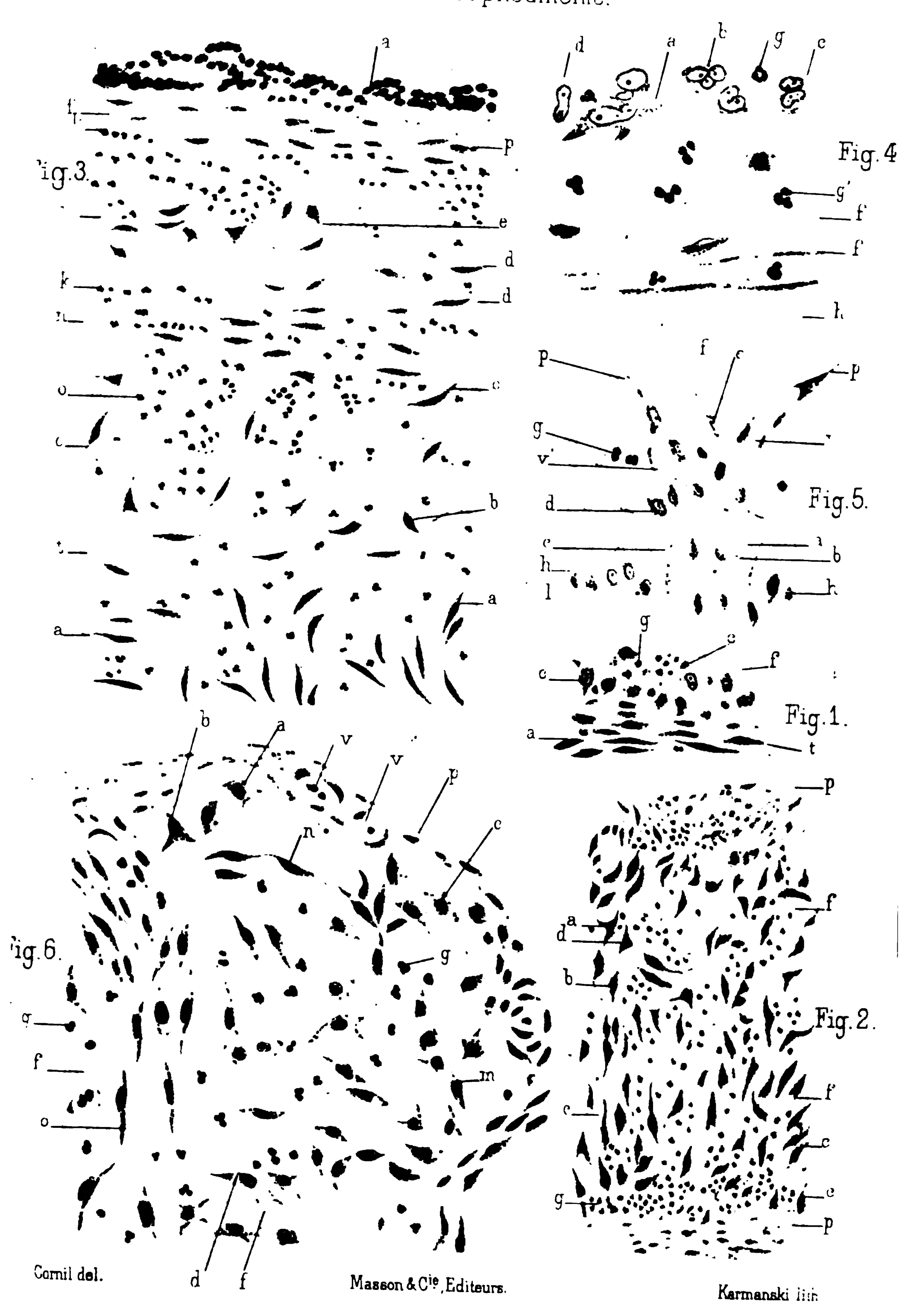
CONTENUES DANS LE TOME IX

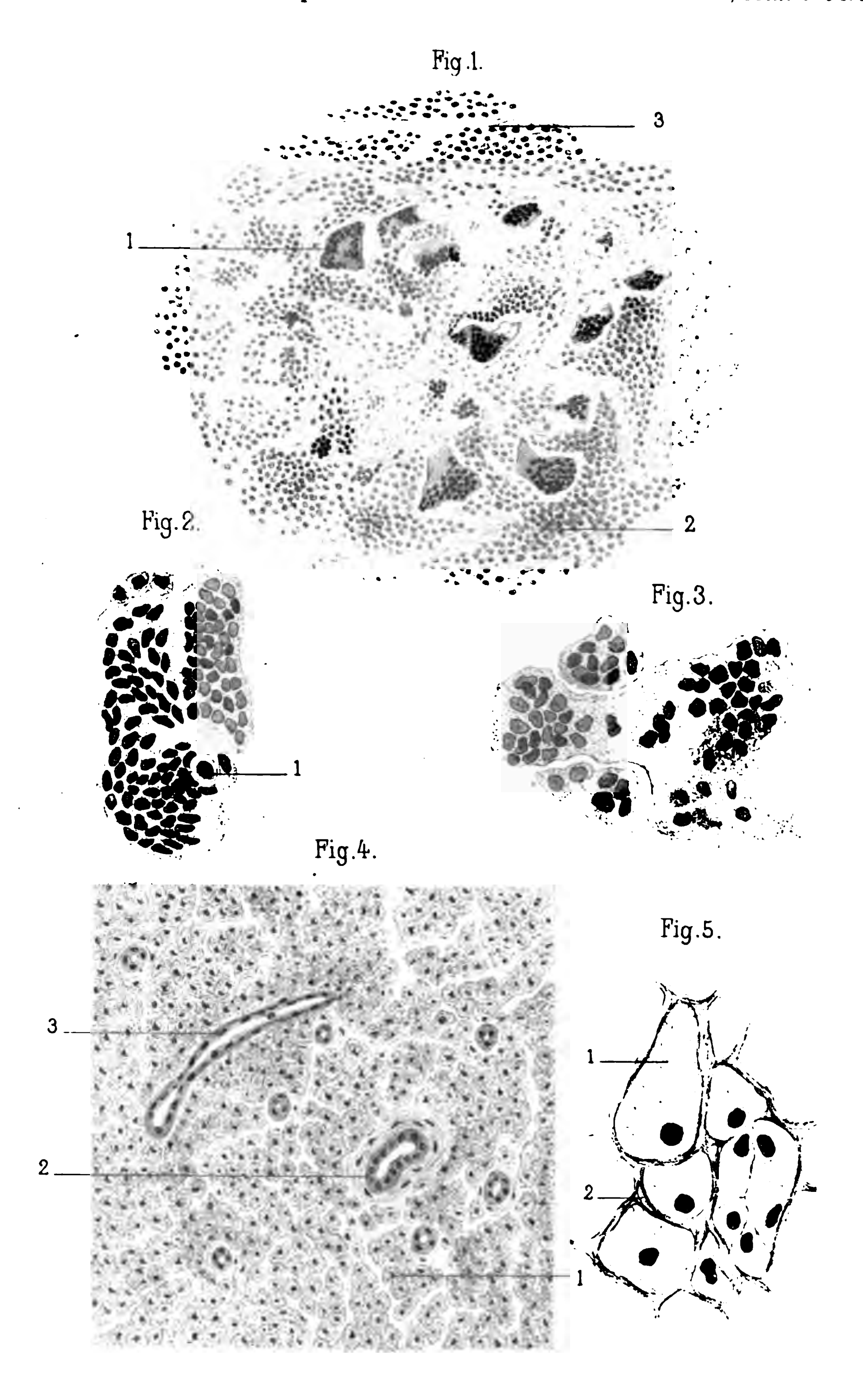
Le Gérant : G. MASSON.

Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints Pères, Paris. — 35604.

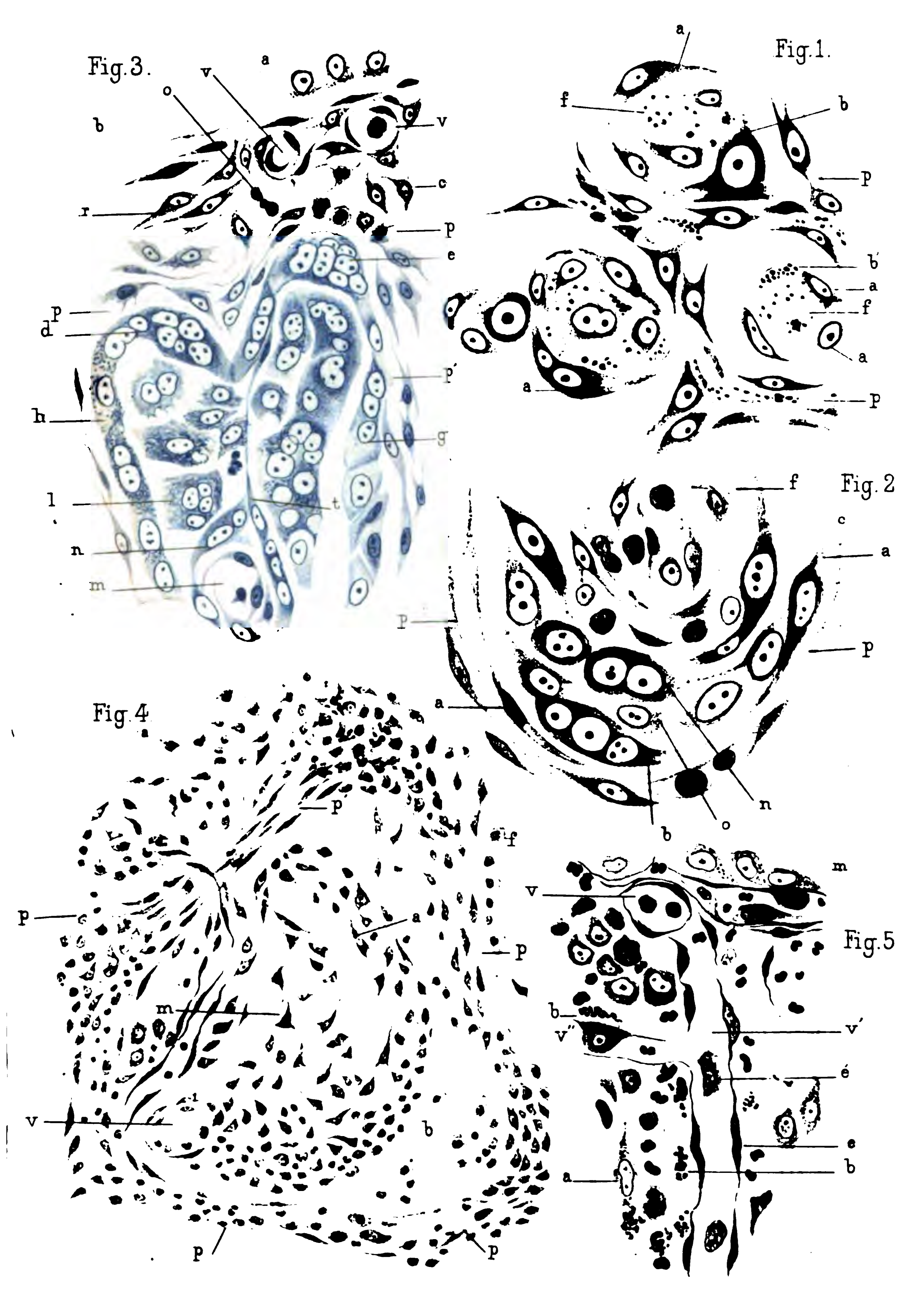

Réunion Séro-Séreuse de l'intestin.
Fig. 1.
Fig. 2.
Fig. 3
Fig. 4.
Fig. 5.
Fig. 6.
Cornil del.
Masson & Cie, Editeurs.
Karmanski

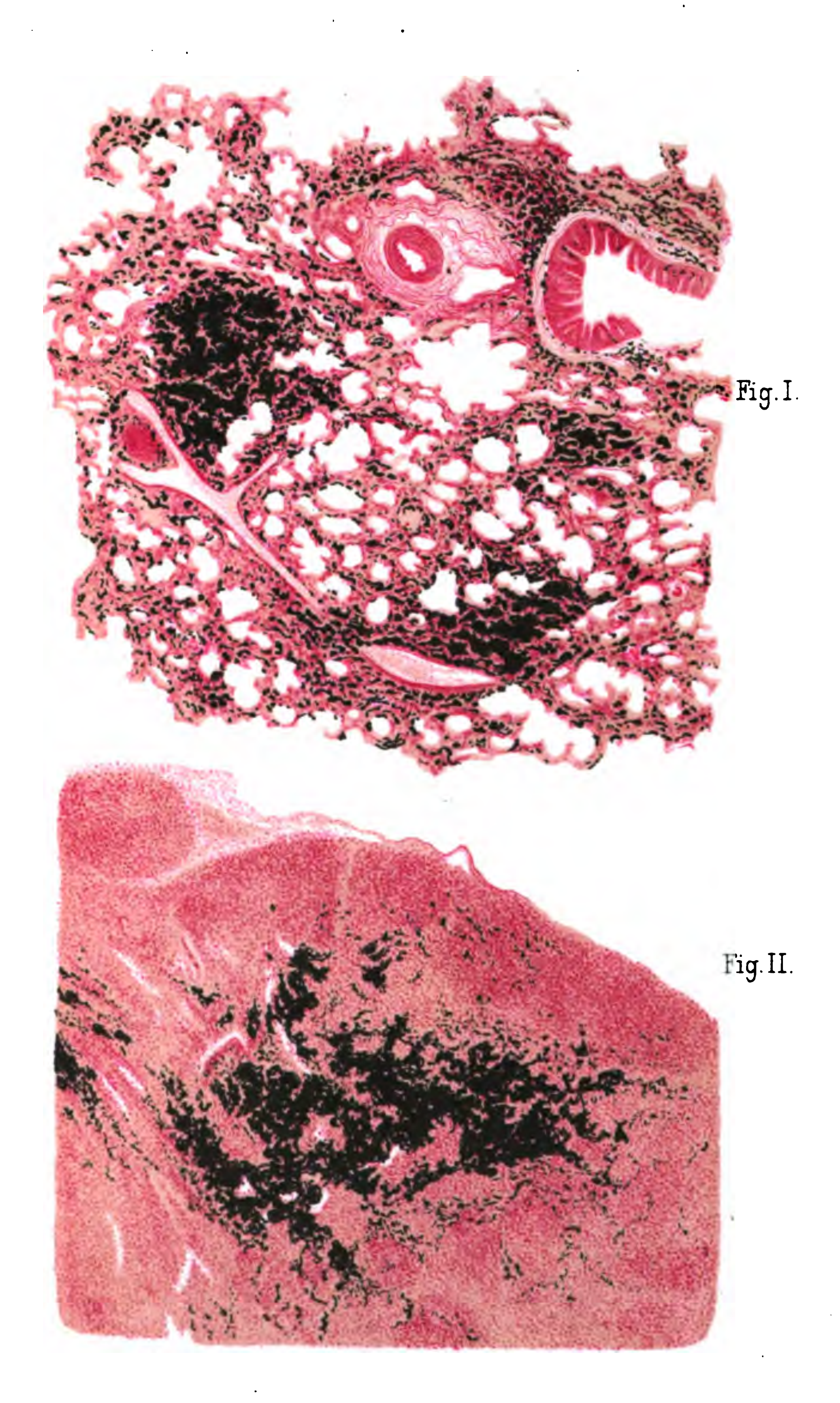
Pleurésie et pneumonie.



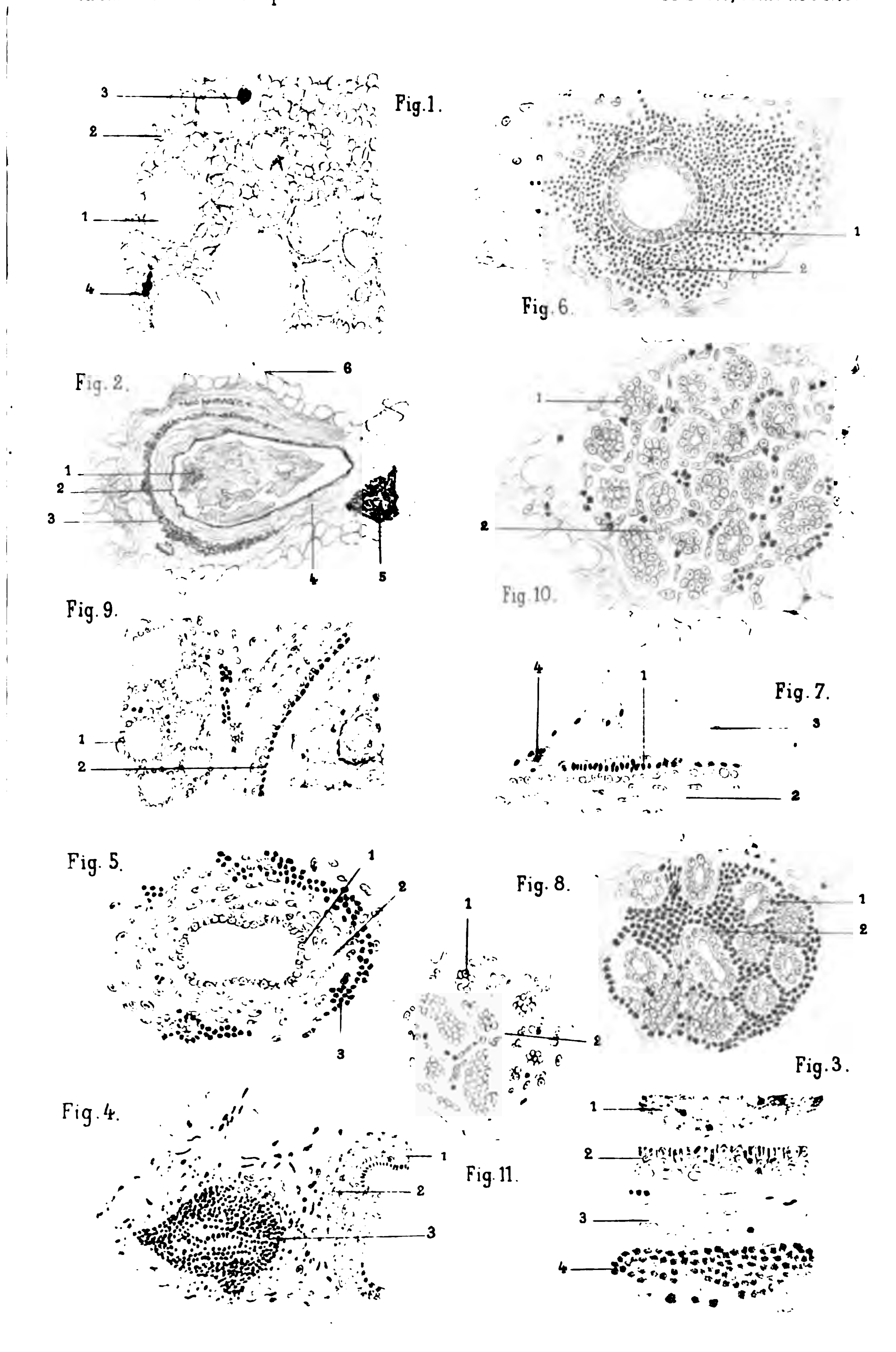


A.Karmanski lith. Masson &Cie Editeurs. Impies Lemercier, Paris.


Fig. 1.
a
f
b
p
b'
a
f
a
a
p
Fig. 2
f
c
a
p
a
n
o
b
Fig. 3.
v
o
a
b
v
c
r
p
e
p
d
p'
h
g
l
t
n
m
Fig. 4
p
f
a
p
p
m
v
b
p
p
Fig. 5
m
v
b
v''
v'
é
e
b
a



Leuba del. Masson et Cie Editeurs. Karmanski lith.



Cassas, lith. Masson & Cie Edit^s Imp^ries Lemercier, Paris

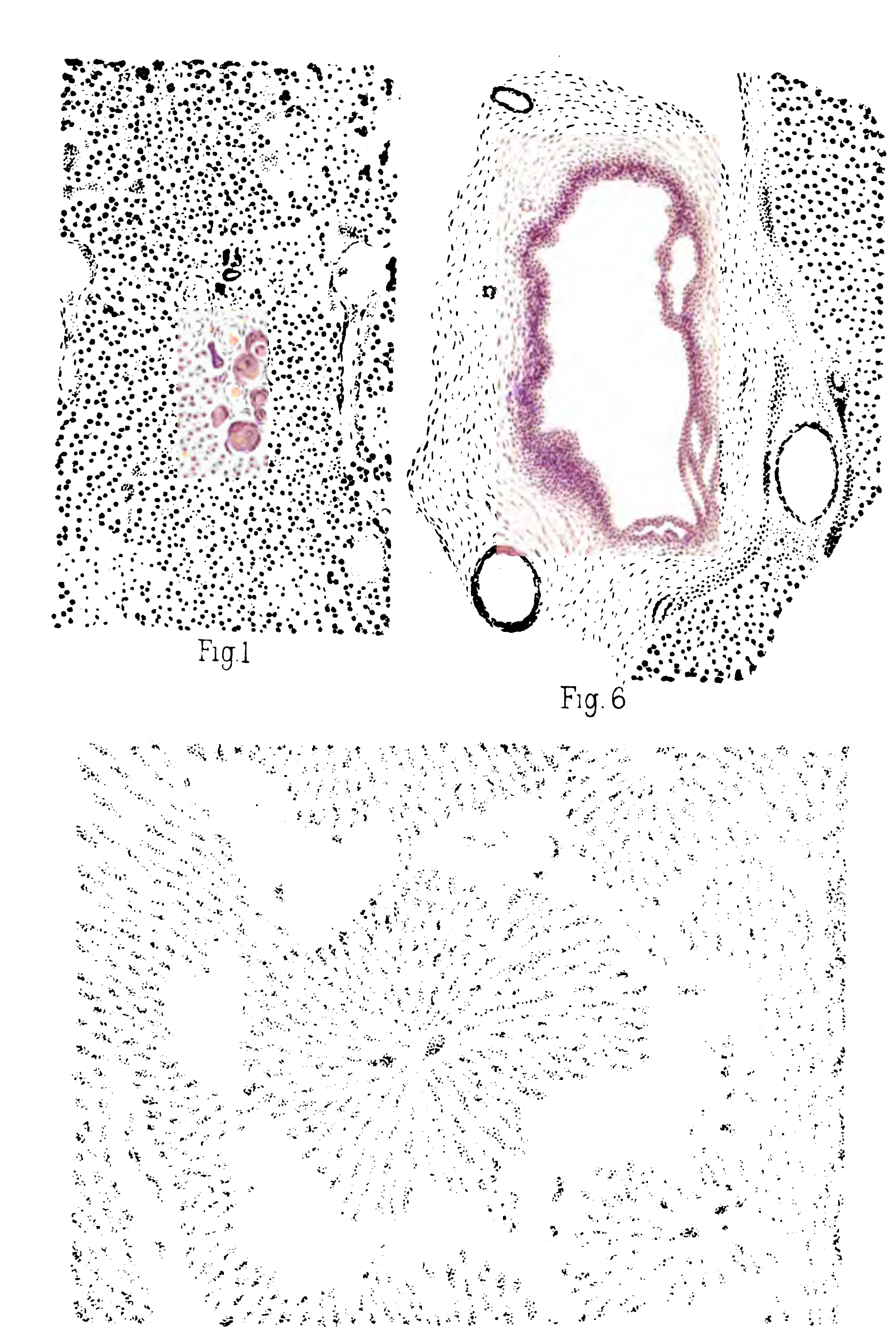
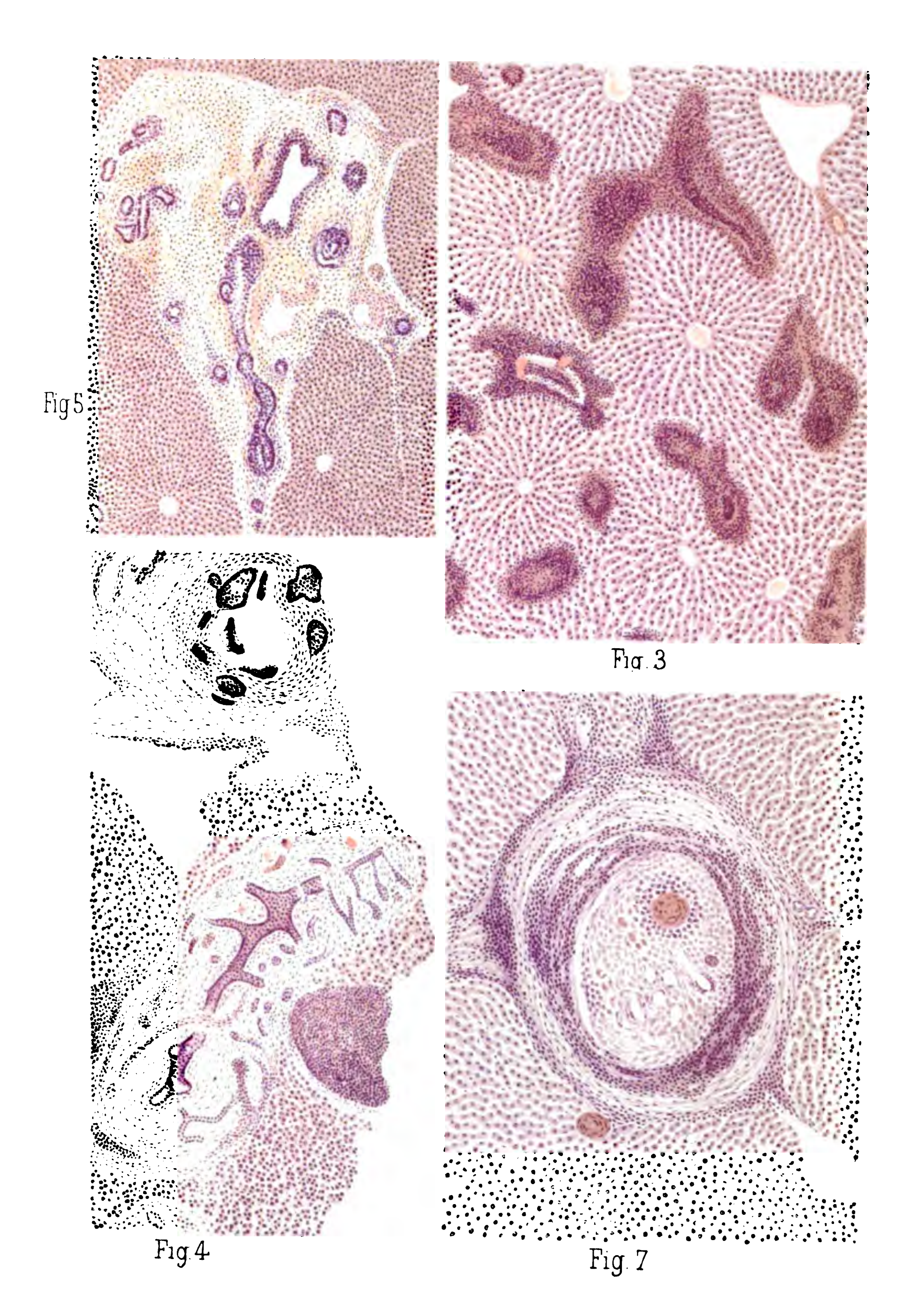


Fig. 1

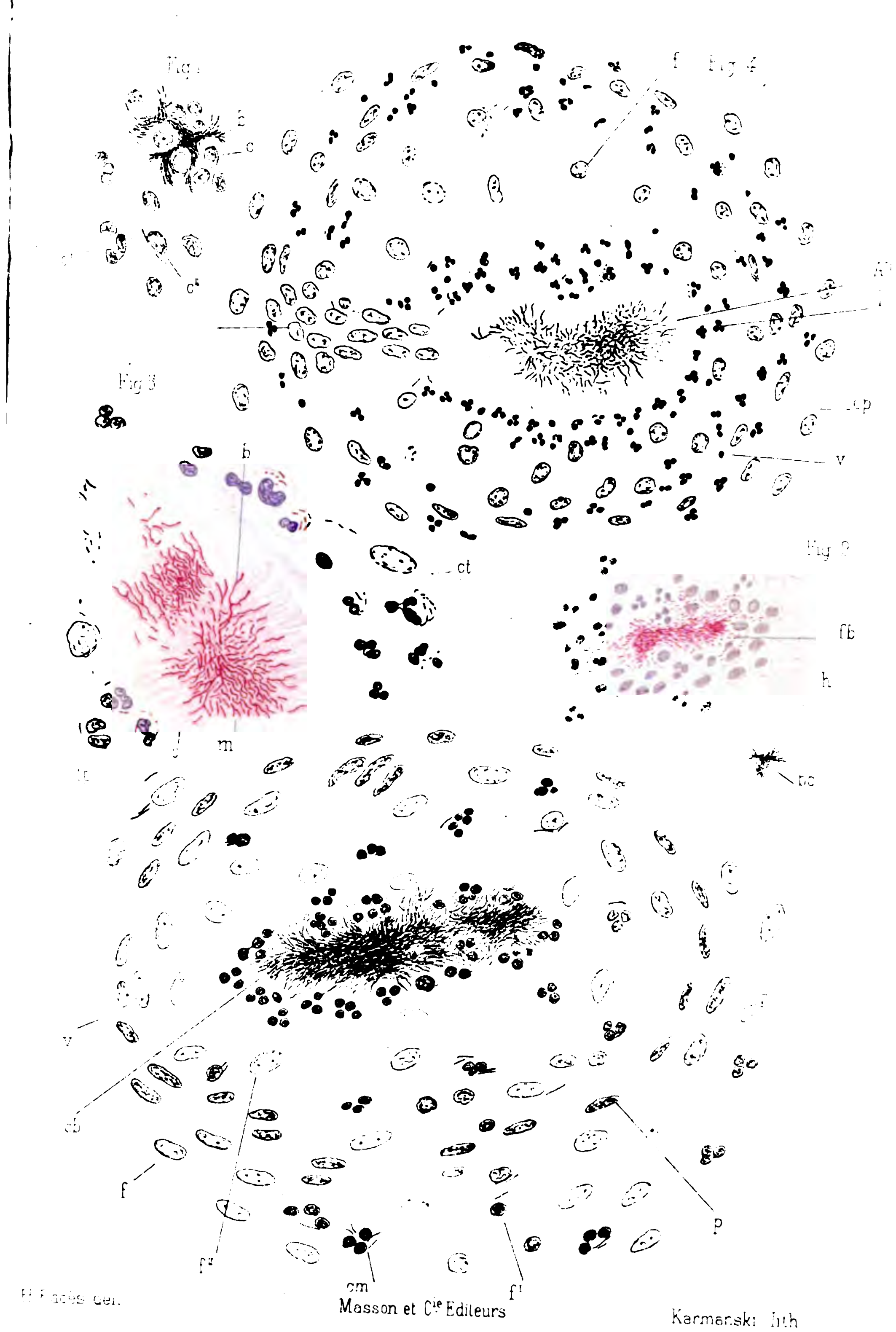
Fig. 6

Fig. 2

Karmanski lith. Masson et Cie Éditeurs



Karmanski lith. Masson et Cie Editeurs Imp. Lemercier Par.



Masson et Cie Editeurs
Karmanski lith.



...ebès del.		Masson et Cie Editeurs		Karmanski lith.

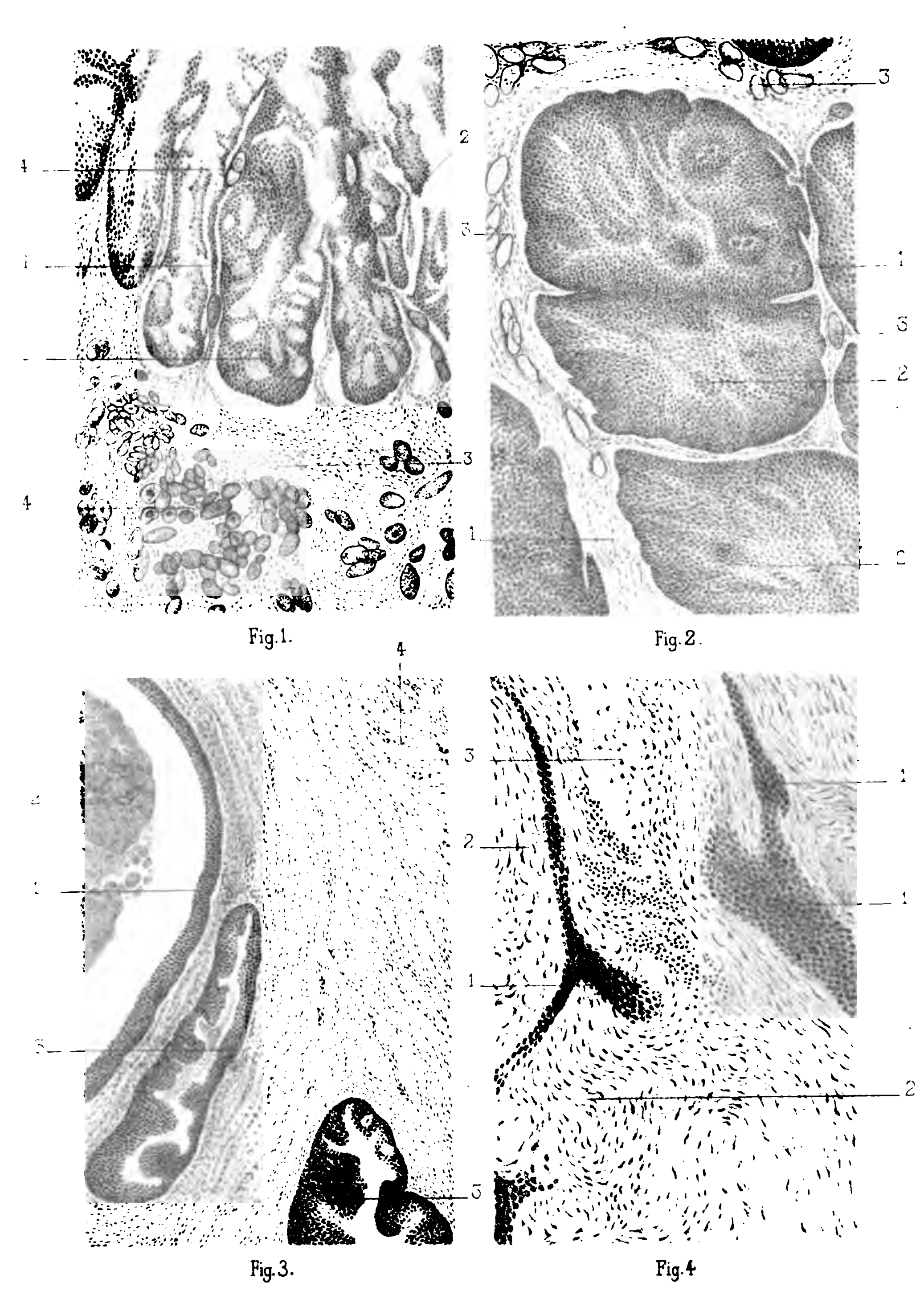


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4

Loeiba del. Masson & Cie Editeurs. Karmanski lith.

Impies Lemercier, Paris

